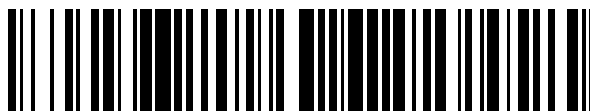


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 915**

51 Int. Cl.:

**C07C 381/10** (2006.01)

**C07D 213/71** (2006.01)

**C07D 213/32** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2014** **PCT/US2014/034336**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014** **WO14172443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2014** **E 14729768 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018** **EP 2986592**

54 Título: **Nuevos agentes antibacterianos de fenicol**

30 Prioridad:

**17.04.2013 US 201361812869 P**

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

**30.04.2018**

73 Titular/es:

**ZOETIS SERVICES LLC (100.0%)  
10 Sylvan Way  
Parsippany, NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, TIMOTHY;  
VAIRAGOUNDAR, RAJENDRAN y  
EWIN, RICHARD, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 665 915 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos agentes antibacterianos de fenicol

**Campo de la invención**

5 La presente invención proporciona nuevos derivados de fenicol, su uso para el tratamiento de infecciones en mamíferos, composiciones farmacéuticas que contienen estos nuevos compuestos y procedimientos para la preparación de estos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

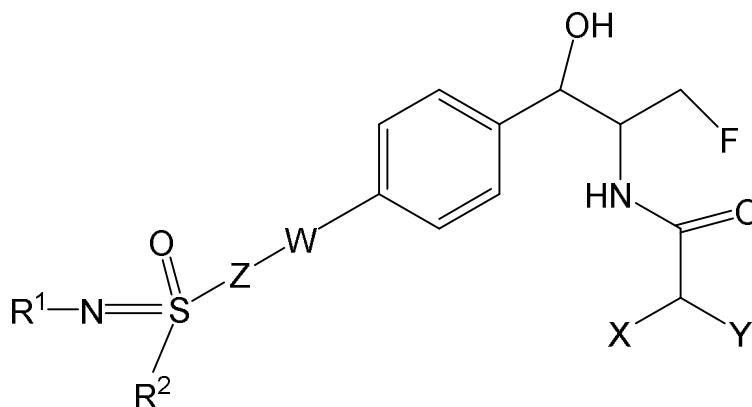
10 Existe una creciente necesidad de nuevos agentes antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales y, en particular, existe una necesidad de nuevos agentes que superen la creciente resistencia bacteriana de los antibióticos existentes.

15 El florfenicol es un antibiótico de amplio espectro usado exclusivamente en veterinaria. Los antibióticos de fenicol, como clase, son potentes inhibidores de la biosíntesis de proteínas bacterianas. El florfenicol posee un amplio espectro de actividad contra muchas bacterias gram-negativas y gram-positivas, y es útil en la prevención y el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por patógenos sensibles en aves, reptiles, peces, mariscos y mamíferos. Un uso importante del florfenicol se produce en el tratamiento de infecciones respiratorias en ganado bovino, tales como las causadas, por ejemplo, por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Haemophilus somnus*. El tratamiento eficaz de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) desempeña una función importante en la reducción de lo que, en caso contrario, es una de las causas principales de pérdida económica a nivel mundial tanto para la industria láctea como cárnica.

20 El documento WO2003/077828 ciertos análogos de aril y heteroaril sulfona y ciano de fenicol como agentes antibacterianos. El documento WO2012/125832 describe ciertos análogos de aril y heteroaril aminas, nitratos y sulfona de fenicol como agentes antibacterianos. El documento EP0014437A2 describe ciertos aril-acilamido-propanoles como antibióticos de amplio espectro. Los informes de los últimos años indican que se está desarrollando resistencia bacteriana al florfenicol y se ha observado en múltiples géneros y especies de bacterias, tales como *Salmonella* (Bolton, L. F., et al., Clin. Microbiol. 1999, 37, 1348), *E. coli* (Keyes, K., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44, 421.), *Klebsiella pneumoniae* (Cloeckert, A., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45, 2381), y en el patógeno de acuicultura, *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* (con anterioridad *Pasteurella piscicida*) (Kim, E., et al., Microbiol. Immunol., 1996, 40, 665). A la luz de la creciente amenaza de la resistencia a florfenicol y la aparente movilidad de los genes de la resistencia entre especies bacterianas y hospedadores animales (Cloeckert, A., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44, 2858), existe una importante necesidad de nuevos antibióticos que mantengan o superen la actividad del florfenicol, venciendo al mismo tiempo los retos de resistencia al florfenicol. Los compuestos de la presente invención representan dicha mejora.

**Sumario de la invención**

35 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I



I

en la que R<sup>1</sup> es

- 40 a) -H,  
b) -C(O)-R<sup>3</sup>,  
c) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o

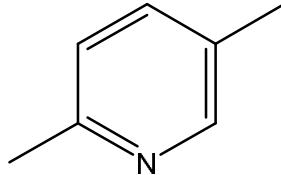
d) -CN;

R<sup>2</sup> es

- a) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres halo, o
- b) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

5 R<sup>3</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
W es

a)



10 o  
b) está ausente;

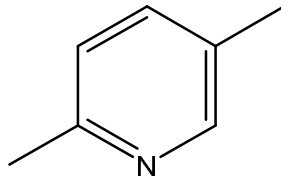
X e Y son cada uno, de forma independiente, halo;  
Z es

15 a) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -,  
b) cicloalquilo o ciclobutilo, o  
c) está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

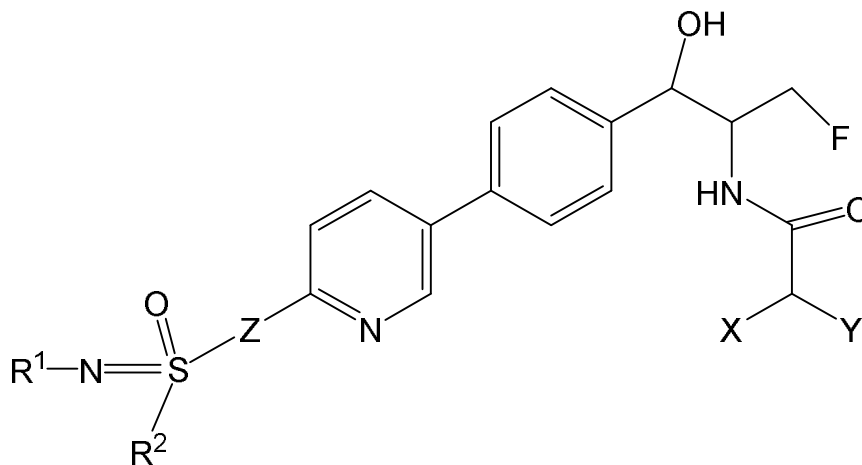
De forma más particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en la que X e Y son cada uno cloro, o X e Y son cada uno flúor.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I en la que W es



20

Así, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II

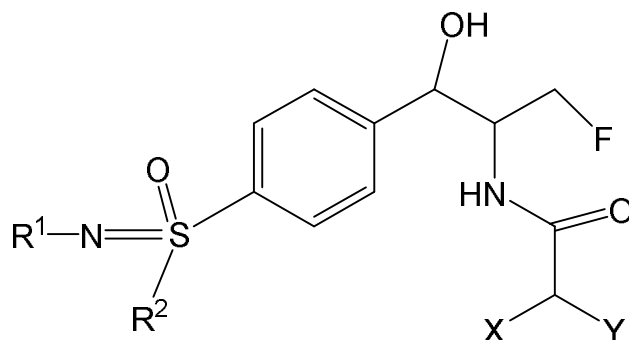


II

25 De forma más particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> es -H o -CN, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, y Z es -CH<sub>2</sub>- o está ausente.

Además, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en la que W está ausente y Z está ausente.

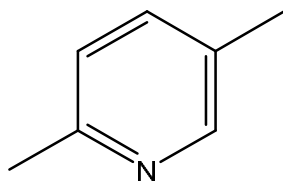
Así, la presente invención proporciona compuestos de fórmula III



III

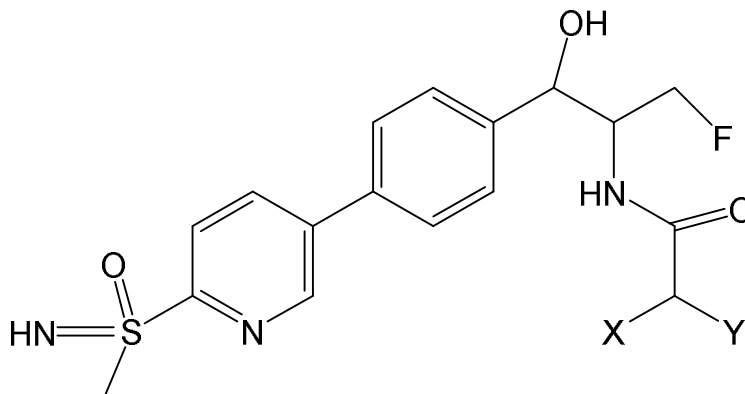
- 5 De forma más particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que R<sup>1</sup> es -H o -CN y R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>-F.

Además, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en la que W es



Z está ausente, R<sup>1</sup> es -H, y R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>.

- 10 Así, la presente invención proporciona compuestos de fórmula IV



IV

De forma más particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula IV en la que X e Y son cada uno cloro o X e Y son cada uno flúor.

- 15 En otro aspecto, la presente invención también proporciona:

composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I (incluyendo compuestos de fórmula II, III y IV);

compuestos o composiciones farmacéuticas como se proporcionan en la presente invención para su uso como un medicamento. El uso como un medicamento comprende la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (incluyendo compuestos de fórmula II, III y IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 20 compuestos o composiciones farmacéuticas como se proporcionan en la presente invención para su uso en el control o el tratamiento de infecciones por enfermedad respiratoria bovina en ganado. El uso comprende la administración a un animal que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula

I (incluyendo compuestos de fórmula II, III y IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se proporcionan procedimientos de preparación de compuestos de la presente invención.

### **Descripción detallada**

5 Con respecto al compuesto anterior, y a lo largo de la solicitud y de las reivindicaciones, los términos siguientes tienen los significados definidos a continuación.

El término “halo” se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

10 El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen cadenas hidrocarbonadas está indicado por un sufijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el sufijo C<sub>i-j</sub> indica un resto de átomos de carbono desde el número entero “i” al número entero “j”, ambos incluidos. Así, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, ambos incluidos; alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, ambos incluidos; y alquilo C<sub>1-8</sub> se refiere a alquilo de uno a ocho átomos de carbono, ambos incluidos.

15 El término alquilo se refiere a grupos hidrocarbonados monovalentes lineales o ramificados, y la referencia a un radical individual tal como “propilo” abarca el radical de cadena lineal o un isómero de cadena ramificada tal como “isopropilo”.

El término “cicloalquilo” se refiere a un monoanillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

20 El término “mamífero” se refiere a seres humanos o animales incluyendo animales de cría y animales de compañía. La expresión “animal de compañía” o “animales de compañía” se refiere a animales mantenidos como mascotas. Ejemplos de animales de compañía incluyen gatos, perros y caballos. El término “ganado” se refiere a animales criados o que crecen en una instalación agrícola para preparar productos tales como alimentos o fibras, o para su labor. En algunas realizaciones, los animales de ganadería son adecuados para su consumo por mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Ejemplos de animales de ganadería incluyen mamíferos, tales como ganado bovino, caprino, equino, porcino, ovino, incluyendo corderos y conejos, así como aves, tales como pollos, patos y pavos. De forma específica, los animales de ganadería de la presente invención se refieren a ganado bovino y porcino. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en acuicultura, tales como peces.

25 El término “combatir”, “tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas o signos clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no ha experimentado o presentado síntomas/signos de la enfermedad o sus síntomas/signos clínicos; (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas/signos clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas/signos clínicos.

30 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su intensidad y la edad, peso y factores similares del mamífero que se trate.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a adecuado para su uso en animales, animales de compañía o animales de cría.

40 Dentro del ámbito de los compuestos que se describen en el presente documento se incluyen isómeros cis y trans, enantiómeros y diastereómeros, tanto solos como en cualquier mezcla. Todas estas formas, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, isómeros cis, trans, syn, anti, solvatos (incluyendo hidratos), tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos en los compuestos descritos.

Un valor específico para X es halo.

Un valor específico para Y es halo.

45 Un valor específico para X e Y es cloruro.

Un valor específico para X e Y es fluoruro.

Ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes: 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(S-metilsulfonimidoil)-piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida y 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(S-metilsulfonimidoil)-piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida.

50 Los esquemas de reacción siguientes ilustran los procedimientos generales de síntesis de los compuestos de la presente invención. Todos los materiales de partida se preparan por procedimientos descritos en estos esquemas o

por procedimientos conocidos por un experto medio en la técnica.

#### Sales farmacéuticas

5 El compuesto de fórmula I se puede usar en su forma nativa o como una sal. En los casos en los que se desea formar una sal de ácido o de base no tóxica estable, puede desearse la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales acetato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, etoglutarato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glicerofosfato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoracetato.

#### Composición/Formulación

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inclusión, liofilización o secado por pulverización.

20 Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de forma convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y coadyuvantes, que facilitan el procesado del compuesto activo en preparaciones, que pueden usarse con fines farmacéuticos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Se conocen de forma general excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables por los expertos en la técnica y, de este modo, están incluidos en la presente invención. Tales excipientes y vehículos se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

25 Las formulaciones de la invención se pueden diseñar para que tengan una acción corta, una liberación rápida, acción de larga duración, liberación prolongada o liberación controlada. De forma específica, la formulación de la invención puede ser una forma de liberación prolongada. Así, las formulaciones farmacéuticas también se pueden formular para una liberación controlada o para una liberación lenta.

#### Dosificación

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para conseguir el propósito deseado, es decir, el combate o el tratamiento de infecciones. De forma más específica, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar, mejorar los síntomas/signos de infecciones o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

35 La cantidad de compuesto activo, que es el compuesto de esta invención, en la composición farmacéutica y la forma monodosis del mismo, puede variar o ajustarse de diversas formas dependiendo del modo de administración, la potencia farmacológica del compuesto particular y la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Por lo general, la cantidad de componente activo variará del 0,01 % al 99 % en peso de la composición.

40 En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de dosificación de componente activo variará en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de peso corporal/día; por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día; y por ejemplo, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. Se sobreentiende que las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requerimientos de cada sujeto y de la gravedad de las infecciones.

45 La dosis deseada puede presentarse de forma conveniente en una monodosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. Además, debe entenderse que la dosificación inicial administrada puede aumentar por encima del nivel superior con el fin de conseguir rápidamente la concentración plasmática deseada. Por otro lado, la dosis inicial puede ser menor que la óptima y la dosificación diaria se puede aumentar de forma progresiva durante el curso del tratamiento dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria también se puede dividir en varias dosis para administración, por ejemplo, de 50 dos a cuatro veces al día

#### Usos médico y veterinario

Los compuestos de la presente invención proporcionan nuevos agentes antibacterianos de fenicol para el tratamiento de infecciones por enfermedad respiratoria bovina en ganado vacuno causadas por patógenos Gram-negativos, tales como *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somnus* y *M. bovis*.

### Ensayos antibacterianos

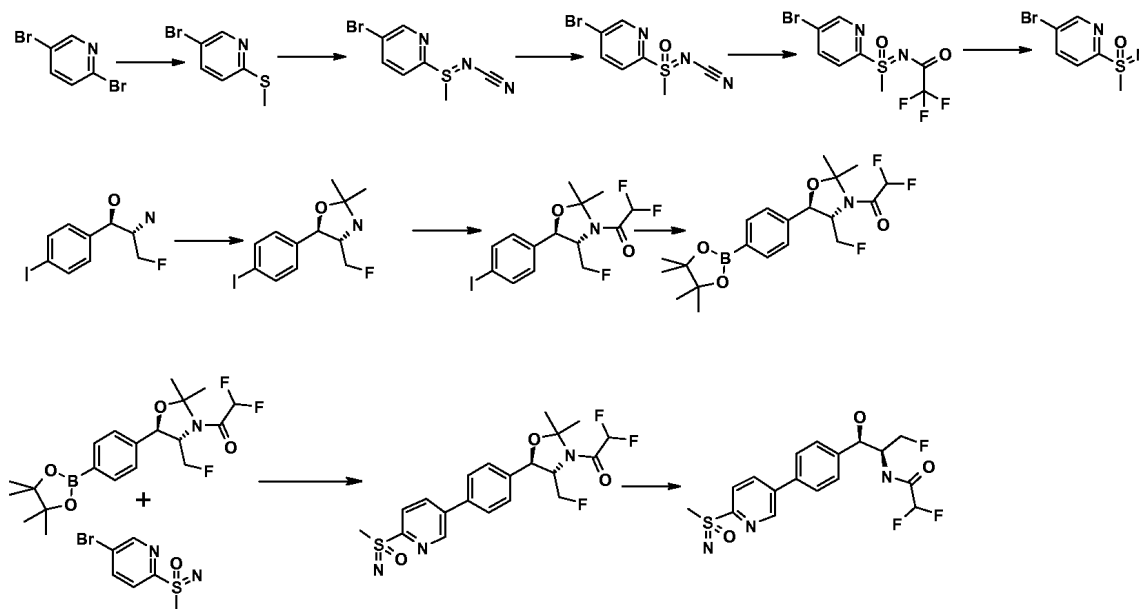
Los compuestos de la presente invención se ensayan contra diversos organismos Gram-negativos y Gram-positivos usando las técnicas industriales normalizadas descritas en M31-A3. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Clinical and Laboratory Standards Institute, Approved Standard-Third Edition. Los compuestos de la presente invención demuestran una actividad muy buena contra patógenos de BRD, por ejemplo, *M. haemolytica.*, *P. multo.*, *H. somnus* y *M. bovis*.

### Ejemplos

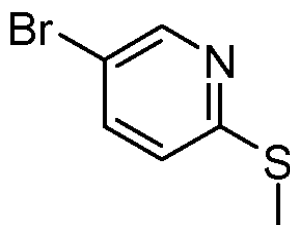
La síntesis de compuestos de la presente invención se ilustra con detalle por los siguientes ejemplos. Los materiales de partida y diversos intermedios usados en los ejemplos se pueden obtener de suministradores comerciales, o se preparan fácilmente a partir de compuestos orgánicos disponibles de forma comercial, usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Se pueden preparar otros compuestos de la presente invención mediante el uso de procedimientos descritos en las siguientes referencias: N-acilación: Synthesis, (7), 879-887, 2002; Synlett, (3), 361-364, 2011; Advanced Synthesis & Catalysis, 355(8), 1490-1494, 2013; y N-alkilación: Journal of Organic Chemistry, 58(7), 1922-1923, 1993; Synthesis, (7), 879-887; 2002.

#### 15 Ejemplo 1 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Esquema 1

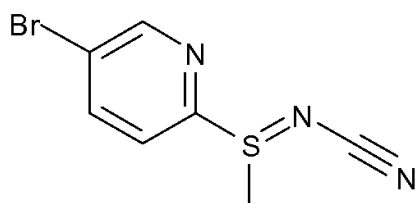


Etapa-1 Preparación de 5-bromo-2-metilsulfanil-piridina



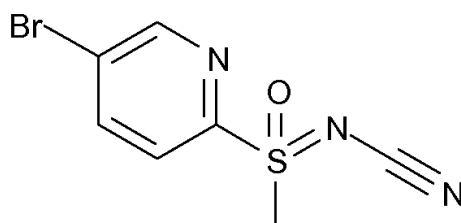
A una solución de 2,5-dibromo-piridina (6 g, 25,327 mmol) en DMF (60 ml) se añade tiometóxido de sodio (1,95 g, 27,86 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja llegar hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 12h. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en columna usando sílice (100-200) tamaño de malla y usando acetato de etilo al 4% en hexano como eluyente obteniendo (4,5 g) de compuesto del epígrafe sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 2,49 (s, 3H) , 7,29 (d, 1H, J = 8,76 Hz), 7,85-7,88 (dd, 1H, J1=2,44 Hz, J2=8,48 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz). CL-EM (m/z): M+H = 206,1.

Etapa-2 Preparación de 5-bromo-2-N-(ciano) metil piridin sulfilmina



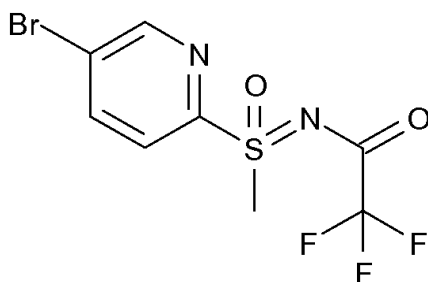
5 A una solución de 5-bromo-2-metilsulfanil-piridina (4,5 g, 22,059 mmol) en metanol (50 ml) se añade t-BuOK (2,965 g, 26,471 mmol), NH<sub>2</sub>CN (solución acuosa al 50%) (2,638 g, 28,676 mmol) y NBS (5,89 g, 33,088 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita a 0 °C durante 1h. El disolvente se evapora a vacío, la mezcla de reacción se inactiva con solución acuosa de metabisulfato de sodio y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 tamaño de malla) usando metanol al 3% en DCM como eluyente dando el compuesto del epígrafe (4,7 g) como un sólido amarillo. CL-EM (*m/z*): M+H = 243,8.

Etapa-3 Preparación de 5-bromo-2-N-(ciano) metil piridin sulfoximina



10  
15 A una solución de 5-bromo-2-N-(ciano) metil piridin sulfilimina (4,7 g, 19,262 mmol) en etanol (50 ml) se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,975 gm, 57,787 mmol) seguido de mCPBA (6,645 gm, 38,525 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita a 0 °C durante 10h. El disolvente se evapora a vacío, la mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 tamaño de malla) usando acetato de etilo al 50% en n-hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe (2,1 g) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 3,75 (s, 3H), 8,18 (d, 1H, *J* = 8,44 Hz), 8,55-8,58 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=2,2 Hz, *J*<sub>2</sub>=8,48 Hz), 9,09 (d, 1H, *J* = 2,24 Hz), CL-EM (*m/z*): M+H = 259,7.

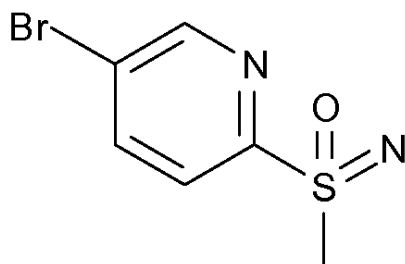
Etapa-4 Preparación de 5-bromo-2-N-(trifluoroacetil) metil piridin sulfoximina



20  
25 A una solución de 5-bromo-2-N-(ciano) metil piridin sulfoximina (1 g, 3,846 mmol) en DCM (10 ml) se añade anhídrido trifluoroacético (1,615 ml, 11,538 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 8h. Se evapora a vacío el exceso de ácido trifluoroacético y DCM. El producto de reacción bruto se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 tamaño de malla) usando acetato de etilo al 20% en n-hexano como eluyente dando (560 mg) el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 3,75 (s, 3H), 8,19 (d, 1H, *J* = 8,44 Hz), 8,53-8,56 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>= 2,32 Hz, *J*<sub>2</sub>= 8,4 Hz), 9,03 (d, 1H, *J* = 2,16 Hz). CL-EM (*m/z*): M+H = 333,0.

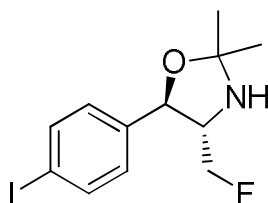
Etapa-5 Preparación de 5-bromo-2-NH-metil piridin sulfoximina





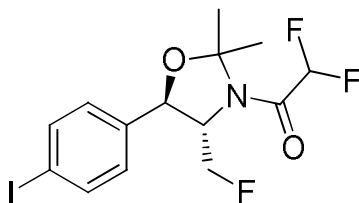
- 5 A una solución de 5-bromo-2-N-(trifluoroacetyl) metil piridin sulfoximina (560 mg, 1,692 mmol) en metanol (8 ml) se añade  $K_2CO_3$  (1167 mg, 8,459 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 2h. El disolvente se evapora a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (340 mg). RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,15 (s, 3H), 4,55 (s ancho, 1H), 8,0 (d, 1H,  $J = 8,32$  Hz), 8,35-8,38 (dd, 1H,  $J_1 = 2,36$  Hz,  $J_2 = 8,44$  Hz), 8,87 (d, 1H,  $J = 2,08$  Hz). CL-EM ( $m/z$ ): M+H = 237,0.

Etapa-6 Preparación de (4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetiloxazolidina



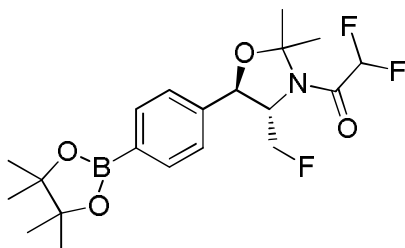
- 10 Se añade acetona (150 ml) a (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-yodofenil)propan-1-ol disponible de forma comercial (15,0 g, 50,8 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente el disolvente se elimina a presión reducida dando el compuesto del epígrafe (17,6 g):  $m/z$  (CI) M+H 335.

Etapa-7 Preparación de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)etanona



- 15 A una solución agitada del producto de la Etapa 6 (3,0 g, 8,9 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (50 ml) a 0 °C se añade trietilamina (6,2 ml, 44,8 mmol) seguido de adición, gota a gota, de cloruro de difluoroacetilo (2,2 ml, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora la mezcla de reacción se diluye con agua (75 ml) y se extrae con  $CH_2Cl_2$  (2 x 75 ml). La fase orgánica reunida se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra a vacío. El material bruto se somete a cromatografía (columna 80 g Redi-Sep) eluyendo desde 100% de hexanos hasta EtOAc:hexanos 25:75 proporcionando el compuesto del epígrafe (3,54 g):  $m/z$  (CI) M+H 413,0.

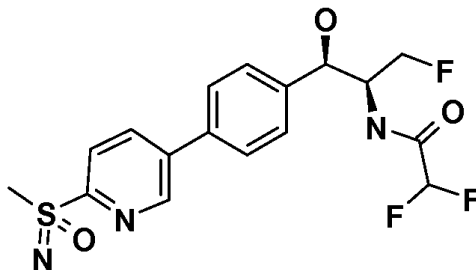
- 20 Etapa-8 Preparación de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazolidin-3-il)etanona



- 25 A una solución del producto de la Etapa 7 (3,5 g, 8,4 mmol) en dioxano (100 ml) se añade bis(pinacolato)diboro (2,4 g, 9,3 mmol), acetato de potasio (2,5 g, 25,4 mmol), y  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (300 mg, 0,4 mmol). La reacción se calienta hasta 90 °C bajo nitrógeno durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío para eliminar el dioxano hasta un volumen de ~50 ml. El residuo se diluye con agua (150 ml) y se extrae con  $CH_2Cl_2$  (2 x 125 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra a vacío. El material bruto se purifica por cromatografía (columna 120 g Redi-Sep) eluyendo desde 100% de hexanos hasta

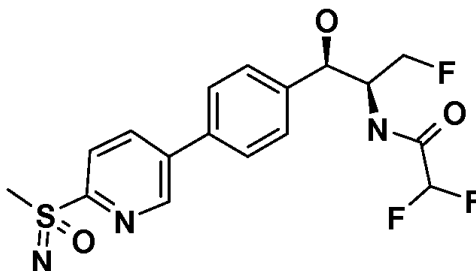
EtOAc:hexanos 25:75 dando el compuesto del epígrafe (2,06 g):  $m/z$  (Cl) M+H 413,2.

Etapa-9 Preparación de 2,2-difluoro-1-((4R,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(6-(metilsulfonimidoil)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-3-il)etanona



5 A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-((4R,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-  
[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il)-etanona (250 mg, 0,605 mmol) y 5-bromo-2-NH-metil piridin sulfoximina  
(170,70 mg, 0,726 mmol) en 1,4-dioxano:agua (5 ml: 5 ml) se añade  $K_2CO_3$  (250,60 mg, 1,816 mmol) a temperatura  
10 ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno durante 15 minutos y luego se añade  
Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$  (44,24 mg, 0,061 mmol) y se calienta hasta 80 °C durante 8h. El disolvente se evapora a vacío y el  
material bruto se diluye usando agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de  
sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 tamaño de malla)  
usando metanol al 2% en DCM como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (250 mg) como sólido  
amarillo. CL-EM ( $m/z$ ): M+H = 442,1.

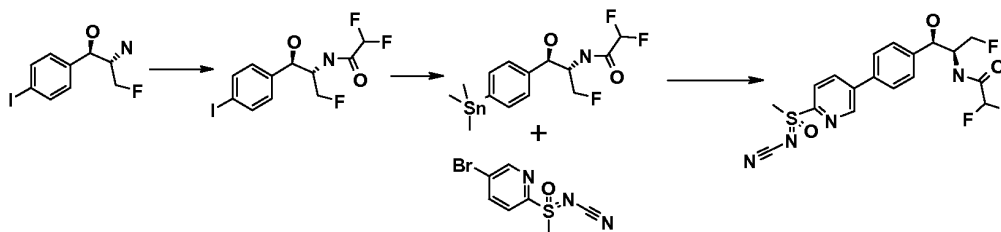
15 Etapa-10 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-  
il)fenil)propan-2-il)acetamida



A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-((4R,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(6-(metilsulfonimidoil)piridin-3-  
i)fenil)oxazolidin-3-il)etanona (250 mg, 0,567 mmol) en DCM (8 ml) se añade TFA (1 ml) a 0 °C. La mezcla de  
reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 4h. Se eliminan los volátiles a presión reducida y el producto  
20 bruto se diluye usando bicarbonato de sodio acuoso y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre  
sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 tamaño de  
malla) usando metanol al 8% en DCM como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (170 mg) como un  
sólido pardo. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,19 (d, 3H,  $J$  = 0,76 Hz), 4,32-4,37 (m, 1,5H), 4,42-4,46 (m, 0,5H),  
4,48 (s ancho, 1H), 4,53-4,56 (m, 0,5H), 4,66-4,69 (m, 0,5H), 4,91 (t, 1H), 5,97 (d, 1H,  $J$  = 4,48 Hz), 6,20 (t, 1H,  $J$  =  
25 53,72 Hz), 7,51 (d, 2H,  $J$  = 8,24 Hz), 7,79 (d, 2H,  $J$  = 8,28 Hz), 8,12 (d, 1H,  $J$  = 8,24 Hz), 8,36-8,39 (dd, 1H,  $J_1$ =2,32  
Hz,  $J_2$ =8,24 Hz), 8,87 (d, 1H,  $J$  = 8,64 Hz), 9,03 (d, 1H,  $J$  = 1,76 Hz). CL-EM ( $m/z$ ): M+H = 402,1.

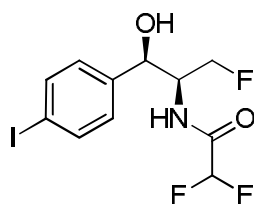
**Ejemplo 2 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-N(ciano) metil piridin  
sulfoximina-3-il)-fenil]-etil)-acetamida**

Esquema 2



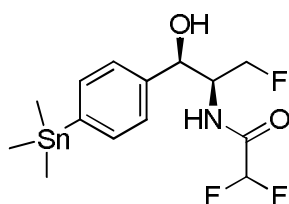
30

Etapa-1 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-yodofenil)propan-2-il)acetamida



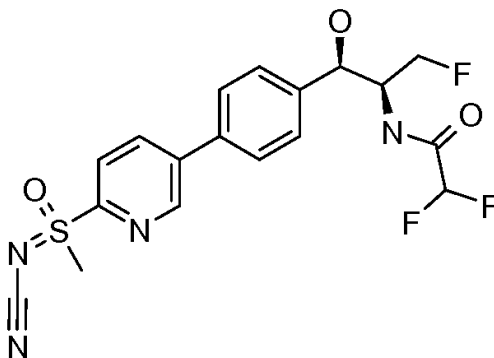
5 A una solución de (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-yodofenil)propan-1-ol (20,0 g, 67,8 mmol) en metanol (250 ml) se añade trietilamina (15 g, 148,5 mmol) y difluoroacetato de etilo (18 g, 148,4 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora a vacío y el material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (18,3 g): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,72 (2H, d), 7,13 (2H, d), 6,78 (1H, d), 5,85 (1H, t), 5,06 (1H, s), 4,67-4,28 (3H, m), 2,58 (1H, s).

Etapa-2 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)fenil)propan-2-il)acetamida



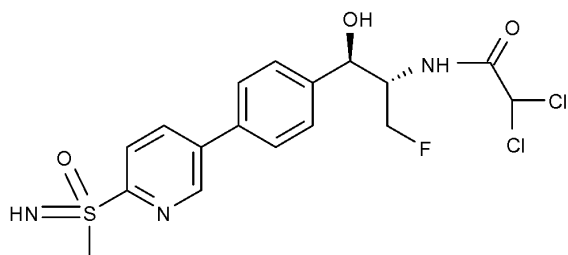
10 Se añade hexametildiestaño (9,9 g, 29,9 mmol) a una solución desoxigenada del producto del Ejemplo 17 – Etapa 2 (10,6 g, 28,5 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (490 mg, 0,68 mmol) en dioxano (143 ml) y la mezcla se calienta hasta 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta ta la mezcla se purifica usando cromatografía en columna eluyendo desde heptanos puros hasta EtOAc puro, dando el compuesto del epígrafe (9,3 g): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,27 (2H, d), 7,09 (2H, d), 6,59 (1H, d), 5,62 (1H, t), 4,81-4,79 (1H, t), 4,44-4,08 (3H, m), 2,20 (1H, d), 0,14-0,00 (9H, m).

Etapa-3 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-N-(ciano) metil piridin sulfoximina-3-il)-fenil]-etil)-acetamida

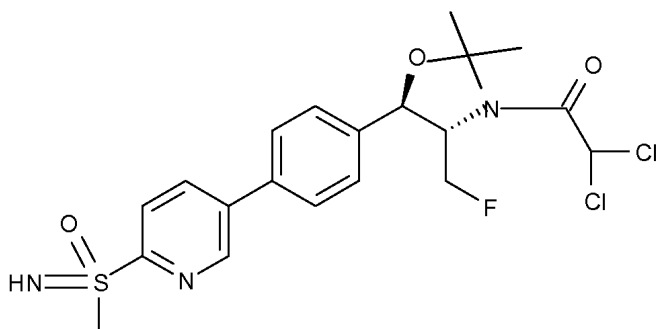


20 A una solución de 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-trimetilestannil-fenil)-etil]-acetamida (500 mg, 1,22 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añade 5-bromo-2-N-(ciano) metil piridin sulfoximina (380 mg, 1,463 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos seguido de adición de Pd(pph<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.Cl<sub>2</sub> (85 mg, 0,122 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calienta a 50 °C durante 8h. Después de completarse la reacción, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora a vacío y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 tamaño de malla) usando metanol al 3% en DCM como eluyente dando (300 mg) como un compuesto líquido amarillo que se vuelve a purificar por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe (135 mg) como sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 3,77 (s, 3H), 4,32-4,35 (m, 1,5H), 4,42-4,47 (m, 0,5H), 4,56-4,57 (m, 0,5H), 4,67-4,70 (m, 0,5H), 4,93 (s ancho, 1H), 6,00 (s ancho, 1H), 6,20 (t, 1H, J = 53,72 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,32 Hz), 7,88 (d, 2H, J = 8,32 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 8,56-8,58 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,24 Hz, J<sub>2</sub> = 8,32 Hz), 8,89 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 9,24(d, 1H, J = 1,84 Hz). CL-EM (*m/z*): M+H = 427,1. HPLC = 97,19%.

**Ejemplo 3 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida**

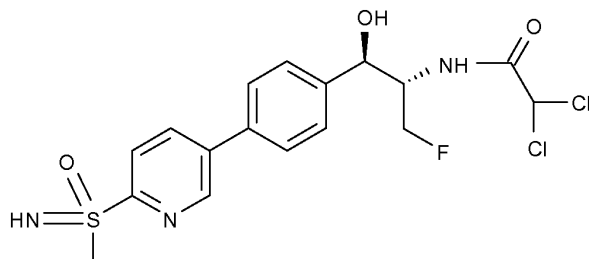


Etapa-1 Preparación de 5-(4-[(4S,5R)-3-(dicloroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-5-il]fenil]-2-(S-metilsulfonimidoil)piridina



- 5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 (Etapas 1-6) y realizando variaciones no críticas pero usando 5-bromo-2-(S-metilsulfonimidoil)piridina 145 mg), se obtiene el compuesto del epígrafe (118 mg, 50%) como un sólido castaño, EM (IEP+)  $m/z$  474 [M+H].

Etapa-2 Preparación de 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-1-(fluorometil)-2-hidroxi-2-[4-[6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il]fenil]etil]acetamida

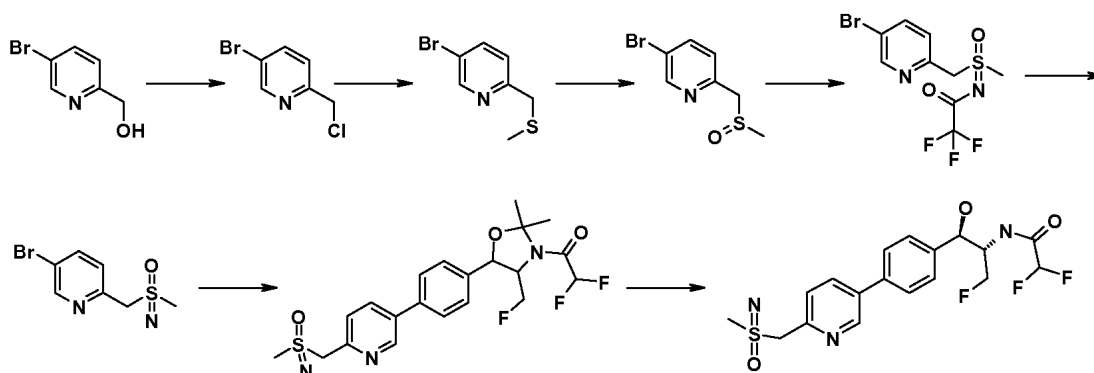


10

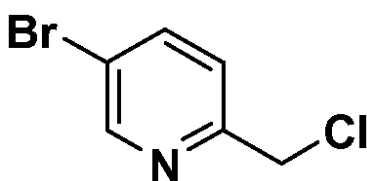
15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 (Etapa 7) y realizando variaciones no críticas pero usando 5-(4-[(4S,5R)-3-(dicloroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-5-il]fenil]-2-(S-metilsulfonimidoil)piridina (Etapa 1, 115 mg) y purificación por cromatografía sobre gel de sílice (40 g, eluyente 1-4% de metanol/cloruro de metileno), se obtiene el compuesto del epígrafe (83 mg, 79%) como un vidrio. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,20 (s, 3H), 4,25 (m, 1,5H), 4,45 (m, 0,5H), 4,48 (m, 1H), 4,59 (m, 0,5H), 4,71 (m, 0,5H), 4,94 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,66 (d ancho, 1H), 9,03 (s, 1H). EM (IEP+)  $m/z$  434 [M+H].

**Ejemplo 4 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6(S-metilsulfonimidoilmetil)piridin-3-il)-fenil]-etil]-acetamida**

Esquema 3

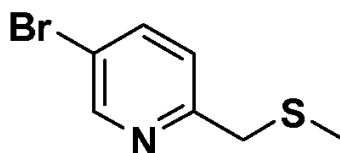


## Etapa-1 Preparación de 5-bromo-2-clorometil-piridina



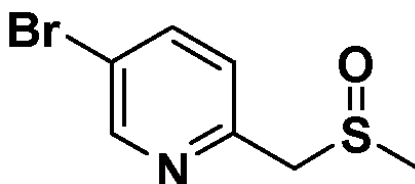
5 A una solución agitada de (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (5 g, 26,59 mmol, 1 eq) en DCM (50 ml) a 0 °C se añade cloruro de tionilo (3 ml) gota a gota a TA y luego se agita a TA durante 4h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactiva con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna usando sílice de 100-200 mallas usando EtOAc al 10%: hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (4 g) como líquido color pardo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 4,77 (s, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 8,09-8,12 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,32 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,96 Hz, 1H).

## Etapa-2 Preparación de 5-bromo-2-metilsulfanilmetil-piridina



15 A una solución agitada de 5-bromo-2-clorometil-piridina (3,5 gm, 16,99 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C se añade tiometóxido de sodio (1,31 gm, 18,68 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita a 0 °C durante 2h. Después de completarse, se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica reunida se lava con salmuera y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna usando sílice de 100-200 mallas usando EtOAc al 10%: hexano como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (3 g) como líquido color pardo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 2,00 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H), 7,99-8,02 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,44 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,32 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): M+H = 220,1.

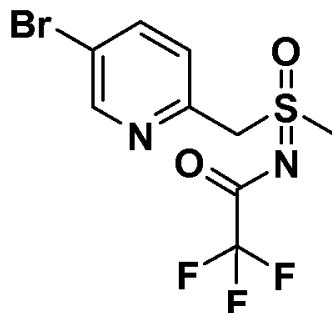
## Etapa-3 Preparación de 5-bromo-2-metanosulfinilmetil-piridina



25 A una solución agitada de 5-bromo-2-metilsulfanilmetil-piridina (1,1 gm, 5,04 mmol) en MeOH: agua (10:2 ml) a 0 °C se añade peroydato de sodio (1,08 gm, 5,046 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita a ta durante 5h. Después de completarse, el disolvente se evapora a presión reducida y luego se diluye el residuo con agua y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida obteniendo el producto bruto que se purifica por combi flash usando MeOH al 8%:DCM como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (900 mg) como sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 2,56 (s, 3H), 4,11 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 12,64 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 8,05-8,08 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,44 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,28 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): M+H = 235,9.

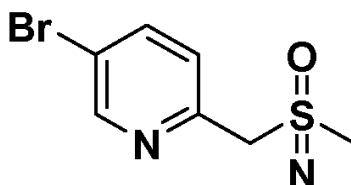
30

## Etapa-4 Preparación de 5-bromo-2-N-[(trifluoroacetil)metil]-metil piridin sulfoximina



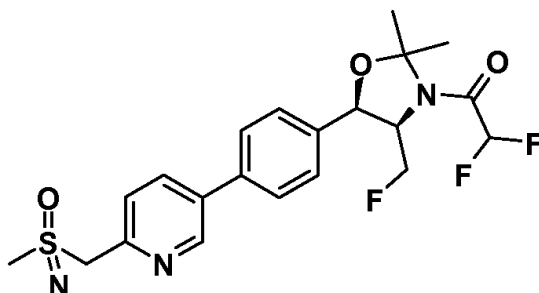
5 A 5-bromo-2-metanosulfinilmetil-piridina agitada (500 mg, 2,13 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añade trifluoroacetamida (482 mg, 4,2 mmol), MgO (344 mg, 8,55 mmol) y Rh2 (OAC) 4 (28 mg, 0,64 mmol) a TA y luego se agita la mezcla de reacción resultante se agita a TA durante 16h. Después de completarse, la reacción se inactiva con agua y se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica por combi flash usando EtOAc al 30%: hexano como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (300 mg) como sólido color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 3,56 (s, 3H), 5,22-5,31 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 8,17-8,20 (dd, J1 = 2,4 Hz, J2 = 8,28 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,28, 1H). CL-EM (m/z): M+H = 245,0.

## Etapa-5 Preparación de 5-bromo-2-(S-metilsulfonimidoilmetil)piridina



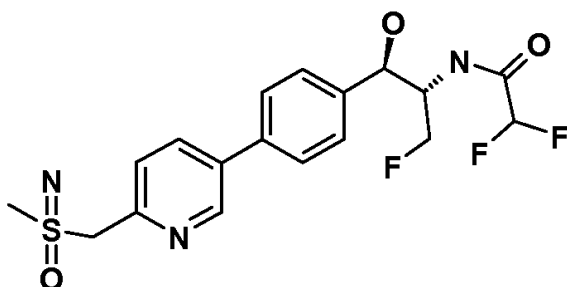
15 A una solución agitada de 5-bromo-2-N-[(trifluoroacetil)metil]-metil piridin sulfoximina (300 mg, 0,87 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C se añade K2CO3 (600 mg, 4,38 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita a TA durante 30 min. Después de completarse, se evapora el disolvente a presión reducida luego se añade agua al residuo y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (110 mg) como sólido color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 2,87 (s, 3H), 3,80 (s ancho, 1H), 4,46-4,56 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 8,08-8,811 (dd, J1 = 2,4 Hz, J2 = 8,28 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,28 Hz, 1H). CL-EM (m/z): M+H = 250,9.

20 Etapa-6 Preparación de 2, 2-difluoro-1-((4R, 5R)-4-fluorometil-5-[4-(6-(S-metilsulfonimidoilmetil)-piridin-3-il)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-etanona



25 A la solución desgasificada (30 min con nitrógeno) de 2,2-difluoro-1-((4R,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il)-etanona (100 mg, 0,242 mmol, 1 eq), 5-bromo-2-(S-metilsulfonimidoilmetil)piridina (60 mg, 0,242 mmol, 1 eq) y K2CO3 (100 mg, 0,726 mmol, 3 eq) en dioxano:agua (1 ml:0,2 ml) se añade PdCl2(dppf)2 (17 mg, 0,024 mmol, 0,1 eq) a TA. La reacción resultante se agita a 80 °C durante 16h. Después de completarse, la reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida obteniendo el producto bruto que se purifica por combi flash usando MeOH al 5%:DCM como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (100 mg) como líquido color pardo pegajoso. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 1,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 4,52-4,61 (m, 2H), 4,69-4,70 (m, 1H), 4,82-4,84 (m, 0,5H), 4,91-4,95 (m, 0,5H), 5,27 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 52,76 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,16 Hz, 2H), 8,14-8,16 (m, 1H), 8,91 (s, 1H). CL-EM (m/z): M+H = 456,0.

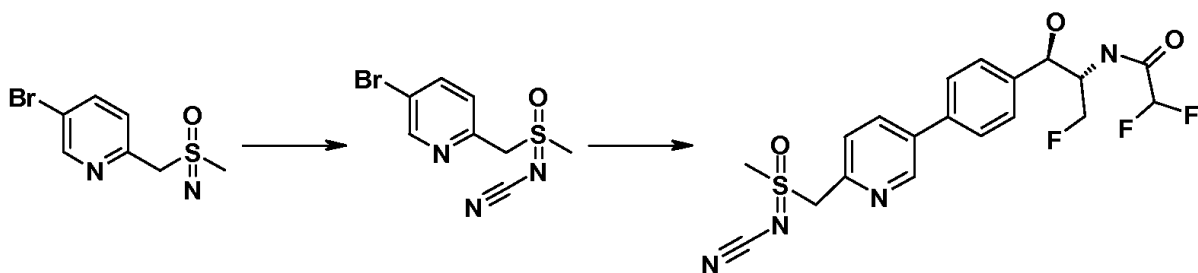
Etapa-7 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6(S-metilsulfonimidoilmetil)piridin-3-il)-fenil]-etil)-acetamida



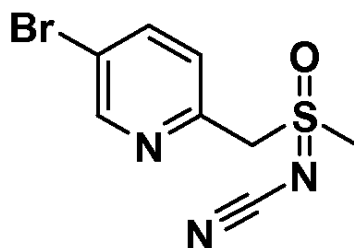
5 A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-((4R,5R)-4-fluorometil-5-[4-(6(S-metilsulfonimidoilmetil)piridin-3-il)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-etanona (100 mg, 0,22 mmol, 1 eq) en DCM (2 ml) a 0 °C se añade TFA (1 ml) gota a gota dando lugar a una mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 8h. Después de completarse la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se inactiva con solución saturada de bicarbonato y luego se extrae con MeOH al 10% en DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica por combiflash usando MeO al 11% en DCM como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (23 mg) como un sólido color pardo apagado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 2,90 (s, 3H), 3,80 (s ancho, 1H), 4,30-4,33 (m, 1,5H), 4,40-4,44 (m, 1H), 4,51-4,60 (m, 2H), 4,66-4,68 (m, 0,5), 4,89 (s ancho, 1H), 5,92 (d, *J* = 3,96 Hz, 1H), 6,20 (t, *J* = 53,76 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,32 Hz, 2H), 8,11-8,14 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,04 Hz, 1H), 8,85-8,89 (m, 2H). CL-EM (*m/z*): M+H = 416,0.

15 **Ejemplo 5 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-N-[(ciano) metil]-metil piridin sulfoximina-3-il)-fenil]-etil)-acetamida**

Esquema 4

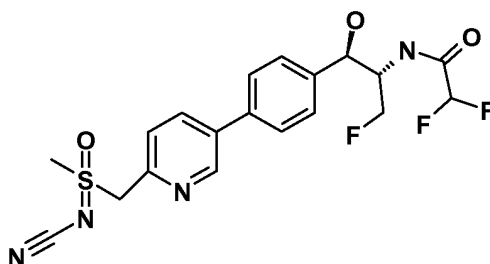


Etapa-1 Preparación de 5-bromo-2-N-[(ciano) metil]-metil piridin sulfoximina



20 A una solución agitada de 5-bromo-2-(S-metilsulfonimidoilmetil)piridina (150 mg, 0,602 mmol, 1 eq) en DCM (2 ml) a 0 °C se añade DMAP (0,081 mg, 0,663 mmol, 1,1 eq) y bromuro de cianógeno (127 mg, 1,20 mmol, 2 eq) a TA y luego se agita durante 16h a la misma temperatura. Después de completarse, la reacción se inactiva con agua y luego se extrae con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna usando EtOAc al 35%:hexano como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (90 mg) como sólido color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,23 (s, 3H), 4,68-4,77 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,94-7,97 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,24 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,24 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,08 Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): M+H = 274,9.

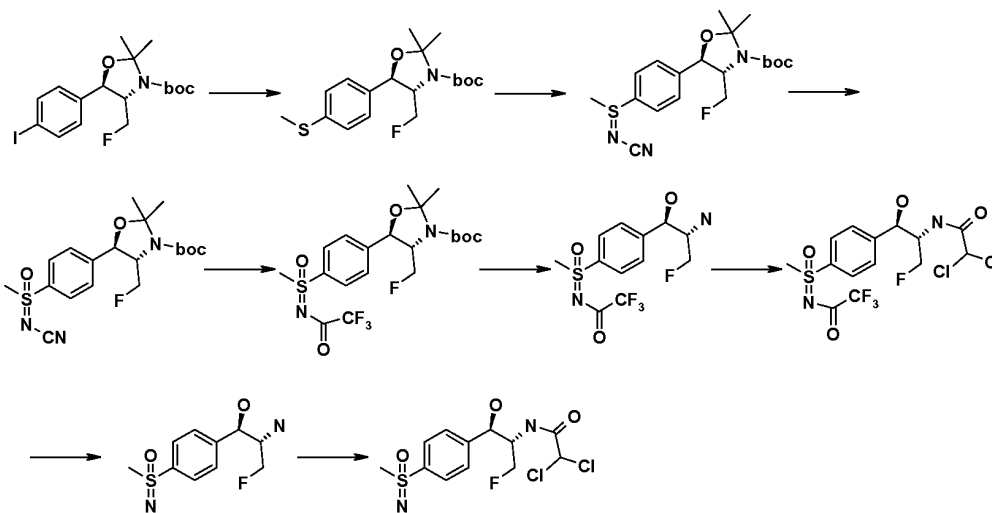
30 Etapa-2 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-N-[(ciano) metil]-metil piridin sulfoximina-3-il)-fenil]-etil)-acetamida



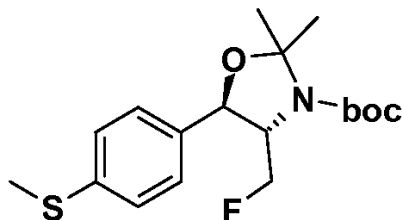
5 A la solución desgasificada (30 min en nitrógeno) de 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-trimetilestannanil-fenil)-etil]-acetamida (130 mg, 0,317 mmol, 1 eq), 5-bromo-2-N-[(ciano) metil]-metil piridin  
 10 sulfoximina (86 mg, 0,317 mmol, 1 eq) en NMP (3 ml) se añade Pd2(dba)3 (29 mg, 0,032 mmol, 0,1 eq), tri-2-furilfosfina (14 mg, 0,063 mmol, 0,2 eq) a TA. La reacción resultante se agita a 60 °C durante 16h. Después de completarse, la reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). La fase orgánica reunida se lava con solución de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica por combi flash usando MeOH al 7%:DCM como eluyente proporcionando (32 mg) como compuesto gomoso incoloro que se vuelve a purificar por TLC prep usando MeOH al 5%:DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (15 mg) como sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 3,52 (s, 3H), 4,30 (m, 1,5H), 4,41-4,43 (m, 0,5H), 4,55 (m, 0,5H), 4,67 (m, 0,5H), 4,90 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 6,20 (t, J = 53,92 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,84 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H). CL-EM (m/z): M-H = 439,2.

15 **Ejemplo 6 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R, 2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(S-metilsulfonimidoil) fenil) propan-2-il) acetamida**

Esquema 5



Etapa-1 Preparación de (4S, 5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(metiltio) fenil) oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo

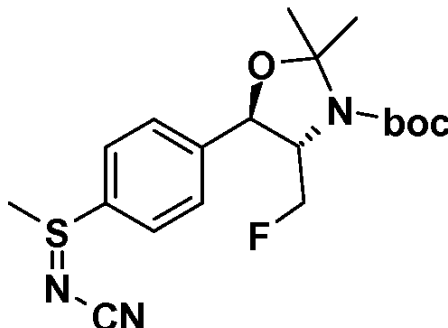


20 A una solución de éster terc-butílico del ácido (4S,5R)-4-fluorometil-5-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (4,6 g, 10,575 mmol) en DMSO (50 ml) se añade tiometóxido de sodio (0,88 g, 12,69 mmol), CuI (0,201 g, 1,057 mmol) y sal de sodio de L-prolina (0,29 g, 2,115 mmol) y la mezcla se calienta a 90 °C durante 48h. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y se  
 25 seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en columna usando sílice (100-200) tamaño de malla usando acetato de etilo al 3% en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (1,7 g) como un aceite amarillo apagado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 1,42 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,73-3,79 (m, 1H), 4,37-4,92 (m, 1H), 4,71-4,94 (m, 1H), 5,01 (d, J = 7,44 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,28 Hz,



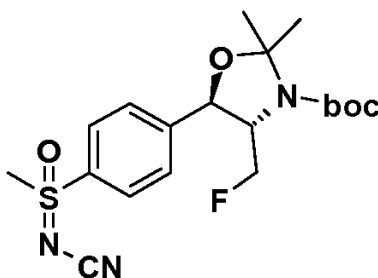
2H), 7,39 (d,  $J = 8,36$  Hz, 2H). CL-EM ( $m/z$ ):  $M+H = 356,2$ .

Etapa-2 Preparación de (4S, 5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(S-(ciano) metil sulfinimidoil) fenil) oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo



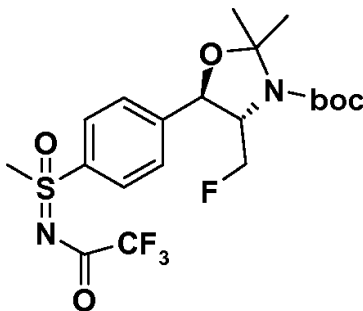
5 A una solución de (4S, 5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(metiltio)fenil)oxazolidin-3- carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,507 mmol) en metanol (75 ml) se añade  $\text{NH}_2\text{CN}$  (solución acuosa al 50%) (0,27 g, 5,859 mmol) y se añade t-BuOK (0,606 g, 5,408 mmol) a 0 °C seguido de adición de NBS (1,203 g, 6,761 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita a TA durante 1h. El disolvente se evapora a vacío; la mezcla de reacción se inactiva con solución acuosa de metabisulfato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía combi-flash usando metanol al 10% en DCM como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (1,7 g) como aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,42 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,88-3,94 (m, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 5,19 (d,  $J = 7,08$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,36$  Hz, 2H), 7,92 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H). CL-EM ( $m/z$ ):  $M+H = 394,2$ .

15 Etapa-3 Preparación de (4S, 5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(S-(ciano) metil sulfoximina) fenil) oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo



20 A una solución de (4S, 5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(S-(ciano) metil sulfinimidoil) fenil) oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,051 mmol) en etanol (580 ml) se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,677 g, 12,152 mmol) a 0 °C seguido de adición de m-CPBA (1,014 g, 6,076 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita a 0 °C durante 10h. El disolvente se evapora a vacío, la mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía combi-flash usando acetato de etilo 30% en n-Hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (1 g) como aceite amarillo. CL-EM ( $m/z$ ):  $M+H = 412,0$ .

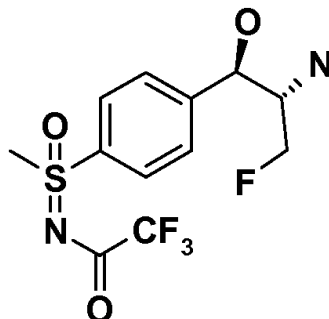
25 Etapa-4 Preparación de (4S, 5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(S-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetil)sulfinimidoil)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (4S, 5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(S-(ciano) metil sulfoximina) fenil) oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (930 mg, 2,263 mmol) en DCM (20 ml) se añade anhídrido trifluoroacético (1,42 ml). La mezcla de

reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 16h. Se evapora a vacío el exceso de ácido trifluoroacético y DCM, se destila con tolueno seguido de lavado con n-pentano y éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (500 mg, bruto) como una masa pegajosa amarillo apagado que se usa como tal para la etapa siguiente.

Etapa-5 Preparación de (1R, 2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-(metil-N-(2,2,2-trifluoroacetil)sulfonimidoil)fenil)-propan-1-ol

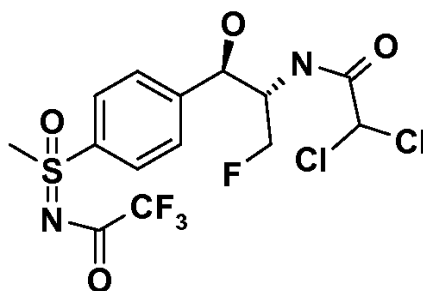


5

A una solución de (4S, 5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(metil-N-(2,2,2-trifluoroacetil)sulfonimidoil)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,168 mmol) en DCM (20 ml) se añade ácido trifluoroacético (2,0 ml). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 2h. Se evapora a vacío el exceso de ácido trifluoroacético y DCM, se destila con tolueno seguido de lavado con n-pentano y éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe bruto (426 mg, sal TFA) como una masa pegajosa amarillo apagado que se usa para la etapa siguiente.

10

Etapa-6 Preparación de 2, 2-dicloro-N-[(1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-(metil-N-(2, 2, 2-trifluoroacetil)sulfonimidoil) fenil)-etil]-acetamida

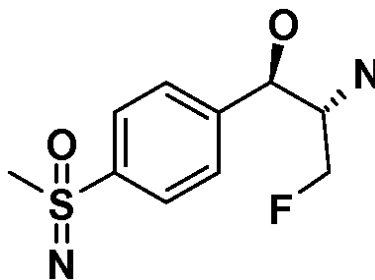


15

A una solución de (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-(metil-N-(2,2,2-trifluoroacetil)sulfonimidoil)fenil)-propan-1-ol, sal TFA (426 mg, 1,479 mmol) en metanol (5 ml) se añade TEA (0,299 ml, 2,95 mmol) seguido de adición de dicloroacetato de etilo (0,279 ml, 1,775 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por cromatografía combi-flash usando MeOH al 10,3% en DCM como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (212 mg) como aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,02 (s, 3H), 4,19-4,13 (m, 1H), 4,15 (s ancho, 1H), 4,36-4,41 (m, 1,5H), 4,44-4,56 (m, 1H), 4,66-4,69 (m, 0,5H), 4,93 (t,  $J = 4,56$  Hz, 1H), 6,0 (d,  $J = 4,64$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H), 7,87 (d,  $J = 8,36$  Hz, 2H), 9,49 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1H). CL-EM ( $m/z$ ):  $M+H = 343,1$  (fragmento).

20

Etapa-7 Preparación de (1R, 2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenil) propan-1-ol

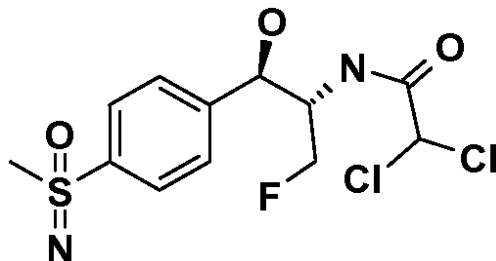


25

A una solución de 2, 2-dicloro-N-[(1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-(metil-N-(2, 2, 2-trifluoroacetil)sulfonimidoil)fenil)-etil]-acetamida (212 mg, 0,468 mmol) en metanol (20 ml) se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (322,9 mg, 2,34 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por cromatografía combi-flash usando MeOH al 15% en DCM como eluyente y se lava con n-pentano y éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (80 mg). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 1,60 (s ancho, 2H), 3,04 (s, 3H), 4,13-4,15 (m, 1,5H), 4,21-4,42 (m, 0,5H), 4,42-

4,31 (m, 0,5H), 4,39-4,43 (m, 0,5H), 4,66 (s ancho,1H), 7,55 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H), 7,87 (d,  $J = 8,32$  Hz, 2H). CL-EM ( $m/z$ ): M+H = 247,2.

Etapla-8 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenil)propan-2-il)acetamida

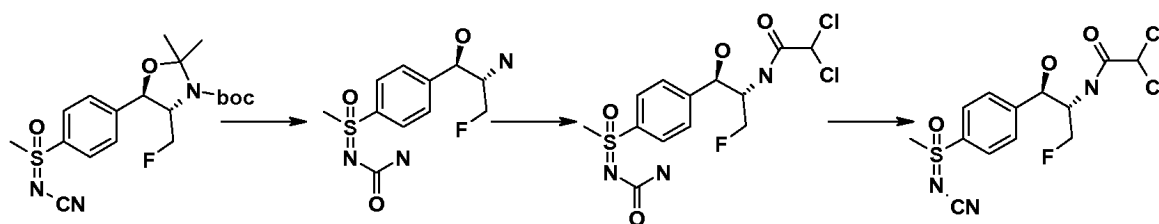


5

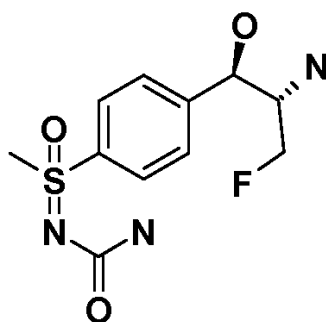
A una solución de (1R, 2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenil)propan-1-ol (76 mg, 0,308 mmol) en metanol (5 ml) se añade TEA (0,047 ml, 0,462 mmol) seguido de adición de dicloroacetato de etilo (0,048 ml, 0,308 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por cromatografía combi-flash usando MeOH al 0,6% en DCM como eluyente obteniendo 40 mg del compuesto que se vuelve que a purificar por HPLC prep proporcionando el compuesto del epígrafe (25 mg) como sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,0 (s, 3H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,28-4,32 (m, 0,5H), 4,40-4,44 (m, 0,5H), 4,56-4,59 (m, 0,5H), 4,67-4,71 (m, 0,5H), 4,96 (s ancho,1H), 6,12 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz), 6,47 (d, 1H,  $J = 1,88$  Hz), 7,56 (d, 2H,  $J = 8,28$  Hz), 7,54 (d, 2H,  $J = 8,28$  Hz), 8,82 (d, 1H,  $J = 8,28$  Hz). CL-EM ( $m/z$ ): M+H = 357,0.

15 **Ejemplo 7 Preparación de 2, 2-dicloro-N-[(1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-(ciano)-metil-fenilsulfoximina)-etil]-acetamida**

Esquema 6



Etapla-1 Preparación de (1R, 2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-(N-carbamoil-S-metilsulfonimidoil)fenil)-propan-1-ol

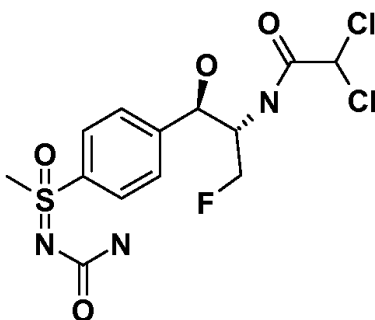


20

A una solución de (4S, 5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(S-(ciano) metilsulfoximina)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 0,706 mmol) en DCM (5 ml) se añade anhídrido trifluoroacético (1,16 ml) a 0 °C y se agita a 0 °C durante 6h. Después de completarse la reacción, se evapora a vacío el exceso de ácido trifluoroacético y DCM, se destila con tolueno seguido de lavado con n-penteno y éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (250 mg, sal TFA) como sólido blanquecino. CL-EM ( $m/z$ ): M+H = 290,2.

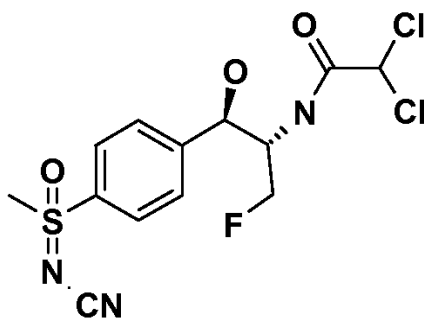
25

Etapla-2 Preparación de N-((1R, 2S)-1-(4-(N-carbamoil-S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi)propan-2-il)-2,2-dicloroacetamida



5 A una solución de (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-(N-carbamoyl-S-metilsulfonimidoil)fenil)-propan-1-ol, sal TFA (250 mg, 0,865 mmol) en metanol (5 ml) se añade TEA (0,175 ml, 1,73 mmol) seguido de adición de dicloroacetato de etilo (128,72 ml, 1,038 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h. El disolvente se evapora a vacío y el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía combi-flash usando MeOH al 6% en DCM como eluyente dando 200 mg del compuesto del epígrafe como sólido blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  2,99 (s, 3H), 4,25-4,32 (m, 1,5H), 4,40-4,44 (m, 0,5H), 4,56-4,59 (m, 0,5H), 4,67-4,71 (m, 0,5H), 4,97 (s ancho, 1H), 6,05 (s ancho, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,46-6,48 (m, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,52$  Hz, 2H), 7,86 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8,63-8,67 (m, 2H). CL-EM ( $m/z$ ):  $M+H = 399,8$ .

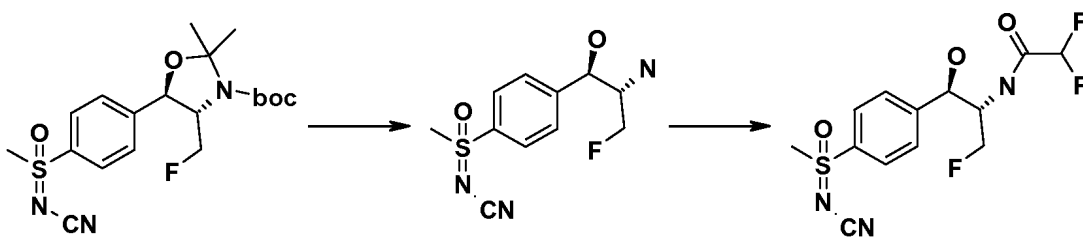
10 Etapa-3 Preparación de 2, 2-dicloro-N-[(1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-(ciano)-metil-fenil sulfoximina)-etil]-acetamida



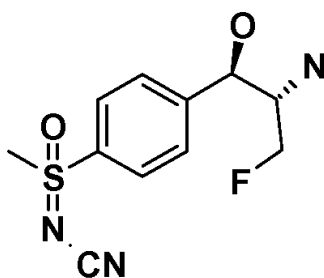
15 A una solución de N-[(1R, 2S)-1-(4-(N-carbamoyl-S-metilsulfonimidoil)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il]-2,2-dicloroacetamida (200 mg, 0,501 mmol) en THF (2 ml) se añade anhídrido trifluoroacético (0,084 ml, 0,602 mmol) a 0 °C. Después de 5 minutos de agitación se añade TEA (101 mg, 1,003 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 24h y luego a 50 °C durante 16h. El disolvente se evapora a vacío y el producto bruto obtenido se purifica por HPLC prep dando 5 mg del compuesto del epígrafe y 25 mg del compuesto. Datos analíticos para 43732-315082: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,31 (s, 3H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,48-4,51 (m, 0,5H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,63-4,69 (m, 0,5H), 5,23 (s ancho, 1H), 5,81 (d, 1H,  $J = 3,04$  Hz), 7,01 (d,  $J = 6,24$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,32$  Hz, 2H), 7,94 (d,  $J = 7,84$  Hz, 2H). CL-EM ( $m/z$ ):  $M+H = 382,0$ .

20 **Ejemplo 8 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-(ciano)-metil-fenil sulfoximina)-etil]-acetamida**

Esquema 7

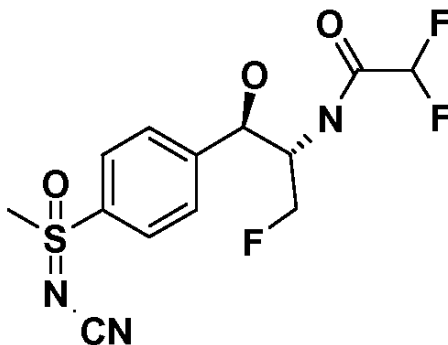


25 Etapa-1 Preparación de (1R, 2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-(ciano)-metilsulfoximina-fenil)-propan-1-ol



- 5 A una solución de (4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(S-(ciano)metilsulfoximina)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,487 mmol) en DCM (10 ml) se añade ácido trifluoroacético (0,8 ml). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 2h. Se evapora a vacío el exceso de ácido trifluoroacético y DCM, se destila con tolueno seguido de lavado con n-pentano y éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (121 mg, sal TFA) como masa pegajosa amarillo apagado. CL-EM ( $m/z$ ): M+H = 272,0.

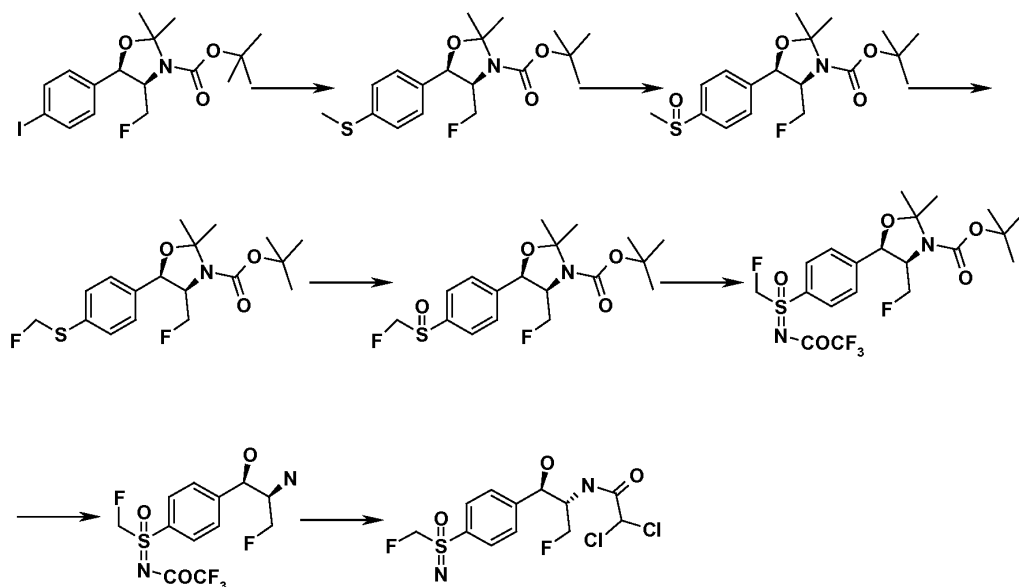
Etapa-2 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-(ciano)-metil-fenil sulfoximina)-etil]-acetamida



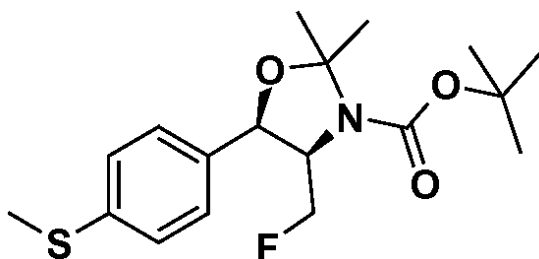
- 10 A una solución de (1R, 2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-(ciano)-metilsulfoximina-fenil)-propan-1-ol, sal TFA (121 mg, 0,294 mmol) en metanol (5 ml) se añade TEA (1167 mg, 0,05 ml, 0,589 mmol) seguido de adición de difluoroacetato de etilo (0,044 ml, 0,353 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por cromatografía combi-flash usando MeOH al 6% en DCM como eluyente proporcionando 40 mg del compuesto que se vuelve a purificar por HPLC prep proporcionando el compuesto del epígrafe (13 mg) como masa pegajosa blanca. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,70 (s, 3H), 4,31-4,38 (m, 1,5H), 4,43-4,47 (m, 0,5H), 4,57-4,58 (m, 0,5H), 4,67-4,69 (m, 0,5H), 5,00 (d,  $J$  = 2,92 Hz, 1H), 6,16 (t,  $J$  = 53,72 Hz, 1H), 6,21 (s ancho, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 7,72 Hz, 2H), 8,0 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 8,91 (d,  $J$  = 7,12 Hz, 1H). CL-EM ( $m/z$ ): M+H = 348,2.

- 20 **Ejemplo 9 Preparación de 2, 2 -dicloro-N-((1R, 2S)-3-fluoro-1-(4-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)fenil)-1-hidroxiopropan-2-ilo)**

Esquema 8

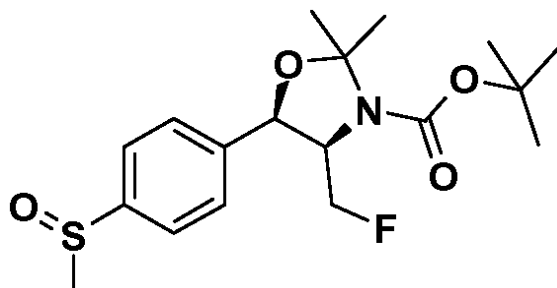


Etapa-1 Preparación de éster terc-butílico del ácido (4R, 5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-(4-metilsulfanil-fenil)-oxazolidin-3-carboxílico



- 5 A una solución de éster terc-butílico del ácido (4R,5R)-4-fluorometil-5-(4-yodo-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (2,4 g, 5,51 mmol) en DMSO (40 ml) se añade tiometóxido de sodio (0,463 g, 6,621 mmol), CuI (0,105 g, 0,552 mmol) y sal sódica de L-prolina (0,151 g, 1,103 mmol) y se calienta la mezcla a 90 °C durante 24h. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por CombiFlash usando una columna de 120 g con 9,26% de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (1,7 g) como sólido amarillo apagado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 1,42 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,73-3,79 (m, 1H), 4,37-4,92 (m, 1H), 4,71-4,94 (m, 1H), 5,01 (d, J = 7,44 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,36 Hz, 2H). CL-EM (m/z): M+H = 356,2.

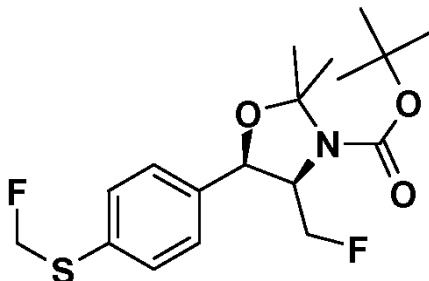
- 15 Etapa-2 Preparación de éster terc-butílico del ácido (4R, 5R)-4-fluorometil-5-(4-metanosulfinil-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



- 20 A una solución de éster terc-butílico del ácido (4R,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-(4-metilsulfanil-fenil)-oxazolidin-3-carboxílico (6 g, 16,91 mmol) en etanol (300 ml) se la enfría hasta 0 °C seguido de adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,665 g, 33,80 mmol) y m-CPBA (2,90, 16,90 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agita a 0 °C durante 10h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por CombiFlash usando una columna de 120 g con 100% de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (4 g) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 1,43 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,82-3,89 (m, 1H),

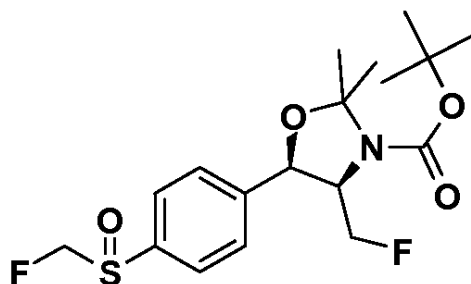
4,46-4,57 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 5,15 (d,  $J = 7,28$  Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 4H). CL-EM ( $m/z$ ):  $M+H = 372,3$ .

Etapa-3 Preparación de éster terc-butílico del ácido (4R, 5R)-4-fluorometil-5-(4-fluorometilsulfanil-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



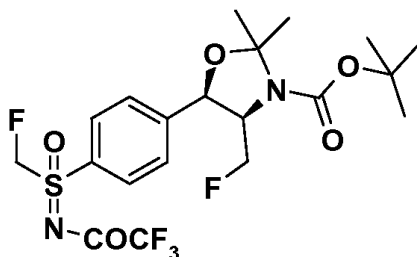
5 Una solución de éster terc-butílico del ácido (4R,5R)-4-fluorometil-5-(4-metanosulfinil-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (1,0 g, 2,69 mmol) en DCM (50 ml) se enfría hasta 0 °C seguido de adición de  $SbCl_3$  (0,018 g, 0,081 mmol) y DAST (0,6 ml, 4,582 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a TA durante 16h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactiva con solución acuosa de bicarbonato y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía combi-flash (columna de 12 g) usando 8% de acetato de etilo en n-hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (564 mg) como aceite incoloro. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,41 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 4,76-4,92 (m, 1H), 5,06 (d,  $J = 7,36$  Hz, 1H), 5,99 (d,  $J = 52,32$  Hz, 2H), 7,46-7,51 (m, 4H). CL-EM ( $m/z$ ):  $M+H = 374,1$ .

15 Etapa-4 Preparación de éster terc-butílico del ácido (4R, 5R)-5-(4-fluorometanosulfinil-fenil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



20 Una solución de éster terc-butílico del ácido (4R,5R)-4-fluorometil-5-(4-fluorometilsulfanil-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (2,67 g, 7,158 mmol) en DCM (250 ml) se enfría hasta -78 °C seguido de adición de solución de m-CPBA (1,59 g, 7,158 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla de reacción se deja agitar a -78 °C durante 20 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactiva con solución acuosa de bicarbonato y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía combi-flash (columna de 40 g) usando 78% de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (1,88 g) como aceite incoloro. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  1,42 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 1H), 4,46-4,58 (m, 1,5H), 4,75-4,84 (m, 1,5H), 5,17 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,25-5,27 (dd,  $J = 1,12$  Hz,  $J = 8,8$  Hz, 0,5H), 5,37-5,39 (m, 0,5H), 5,51-5,54 (dd,  $J = 2,44$  Hz,  $J = 8,84$  Hz, 0,5H), 5,63-5,64 (m, 0,5H), 7,70-7,77 (m, 4H). CL-EM ( $m/z$ ):  $M+H = 390,4$ .

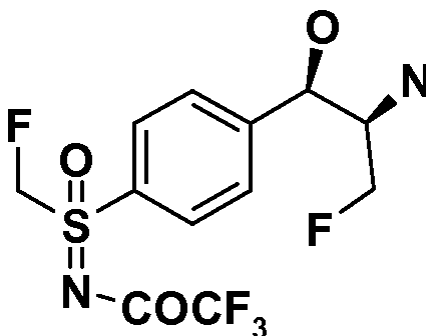
Etapa-5 Preparación de éster terc-butílico del ácido (4R, 5R)-5-(N-[(trifluoroacetil) metilfenilsulfoximina]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



30 A la solución agitada de éster terc-butílico del ácido (4R, 5R)-5-(4-fluorometanosulfinil-fenil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (1,88 g, 4,833 mmol) en DCM (140 ml) se añade trifluoroacetamida (1,092 g, 9,66 mmol),  $PhI(OAc)_2$  (2,33 g, 7,249 mmol) y  $MgO$  (0,779 g, 19,332 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasifica con

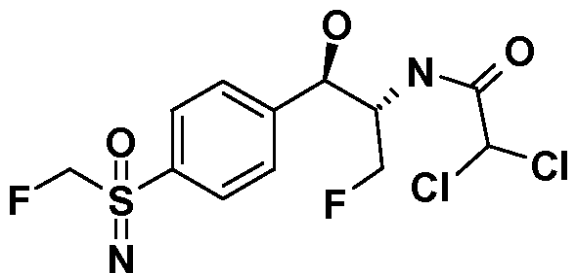
nitrógeno durante 15 minutos seguido de adición de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (0,534 g, 1,208 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita a TA durante 16h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae con DCM, la fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida obteniendo el producto bruto que se purifica por combi flash (columna de 40 g) y el compuesto se eluye con EtOAc al 55%:hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (1,46 g) como aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 1,42 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,55-4,67 (m, 1,5H), 4,77-4,90 (m, 1,5H), 5,28 (d, J = 6,92 Hz, 1H), 6,22-6,40 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,52 Hz, 2H). CL-EM (m/z): M+H = 499,1.

Etapa-6 Preparación de (1R, 2S)-2-amino-3-fluoro-1-(N-[(trifluoroacetil)metil fenil sulfoximina]-propan-1-ol



A una solución de éster terc-butílico del ácido (4R,5R)-5-(N-[(trifluoroacetil)metil fenil sulfoximina]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (1,46 g, 5,489 mmol) en DCM (30 ml) se añade ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 4h. Se evapora a vacío el exceso de ácido trifluoroacético y DCM, se destila con DCM seguido de lavado con n-penteno y éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (700 mg, sal TFA bruta) como sólido blanco pegajoso que se usa como tal para la etapa siguiente. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 4,19-4,24 (m, 0,5H), 4,27-4,36 (m, 0,5H), 4,48-4,54 (m, 0,5H), 4,60-4,66 (m, 0,5H), 4,90 (t, J = 3,64 Hz, 1H), 6,24-6,43 (m, 2H), 6,73 (s ancho, 1H), 7,84 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,31 (s ancho, 3H). CL-EM (m/z): M+H = 361,0.

Etapa-7 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R, 2S)-3-fluoro-1-(4-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)fenil)-1-hidroxiopropan-2-il) acetamida

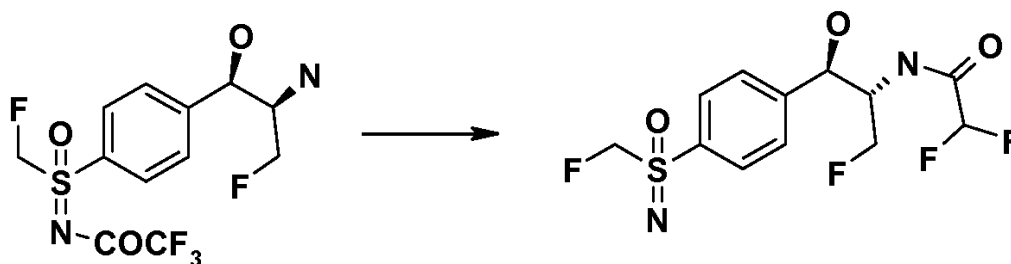


A una solución de (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(N-[(trifluoroacetil)metilfenil sulfoximina]-propan-1-ol, sal TFA (70 mg, 0,194 mmol) en metanol (10 ml) se añade TEA (0,056 ml, 0,389 mmol) seguido de adición de dicloroacetato de etilo (0,061 ml, 0,389 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h. Después de completarse la reacción, se evapora el disolvente a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por combi flash (columna de 4 g) cromatografía usando MeOH al 5,7% en DCM como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (24 mg) como masa incolora pegajosa. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 4,12-4,14 (m, 0,5H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,43 (m, 0,5H), 4,57-4,58 (m, 0,5H), 4,69-4,70 (m, 0,5H), 4,81-4,84 (m, 1H), 4,97-4,99 (m, 1H), 5,20-5,37 (m, 2H), 6,6 (d, J = 4,36 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,36 Hz, 2H), 8,63 (d, J = 8,16 Hz, 1H). CL-EM (m/z): M-H = 373,1.

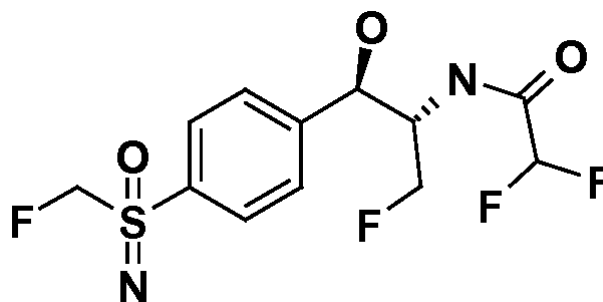
**Ejemplo 10 Preparación de 2,2 -dicloro-N-((1R, 2S)-3-fluoro-1-(4-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)fenil)-1-hidroxiopropan-2-il) acetamida**

Esquema 9





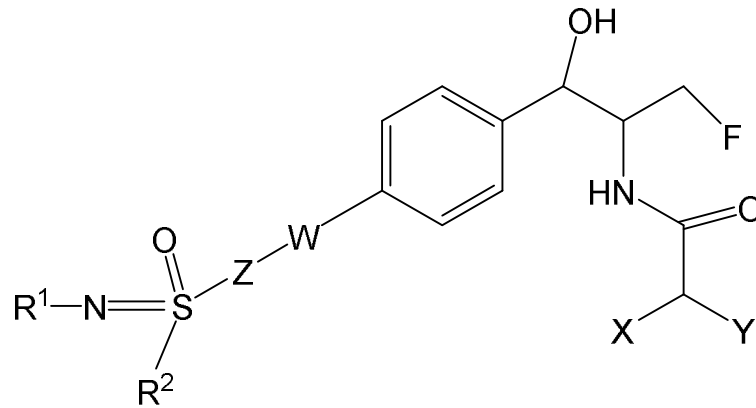
Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R, S)-3-fluoro-1-(4-(S-(fluorometil)sulfonyl)fenil)-1-hidroxiopropan-2-il) acetamida



5 A una solución de (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(N-[(trifluoroacetil)metilfenil sulfoximina]-propan-1-ol, sal TFA (350  
 0,972 mmol) en metanol (15 ml) se añade TEA (0,281 ml, 1,944 mmol) seguido de adición de difluoroacetato de etilo  
 (0,241 ml, 1,944 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h. Después de  
 completarse la reacción, se evapora el disolvente a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por  
 10 cromatografía combi-flash usando 58% de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando el compuesto  
 del epígrafe (53 mg) como sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 4,35-4,37(m, 1,5H), 4,41-4,45 (m, 0,5H),  
 4,53-4,58 (m, 0,5H), 4,65-4,69 (m, 0,5H), 4,84-4,85 (m, 1H), 4,95 (t,  $J = 3,56$  Hz, 1H), 5,21-5,42 (m, 2H), 6,08 (d,  $J =$   
 4,44 Hz, 1H), 6,17 (t,  $J = 53,64$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,36$  Hz, 2H), 7,87 (d,  $J = 8,32$  Hz, 2H ), 8,85 (d,  $J = 8,52$  Hz,  
 1H), CL-EM ( $m/z$ ): M+H = 343,1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5 en la que R<sup>1</sup> es

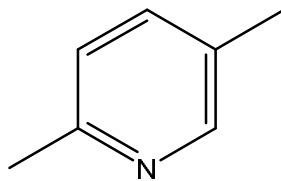
- a) -H,
- b) -C(O)-R<sup>3</sup>,
- c) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o
- d) -CN;

10 R<sup>2</sup> es

- a) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres halo, o
- b) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R<sup>3</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
W es

15 a)



- o
- b) está ausente;

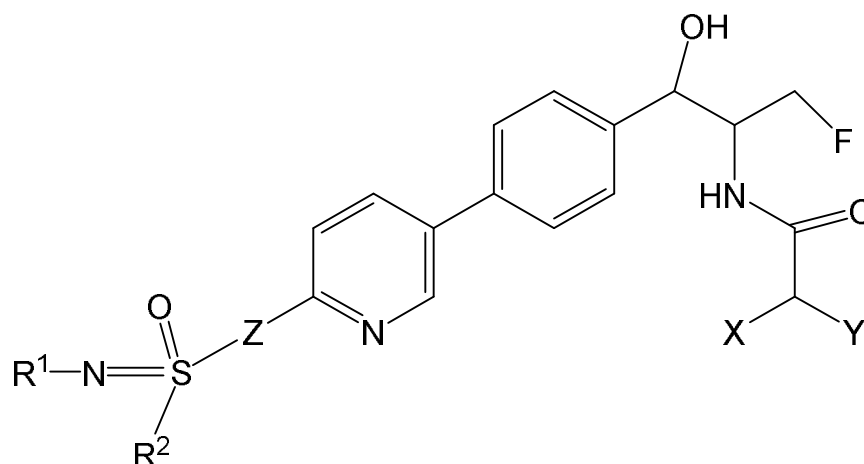
20 X e Y son cada uno, de forma independiente, halo;  
Z es

- a) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-,
- b) cicloalquilo o ciclobutilo, o
- c) está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X e Y son cada uno cloro, o X e Y son cada uno flúor.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula II



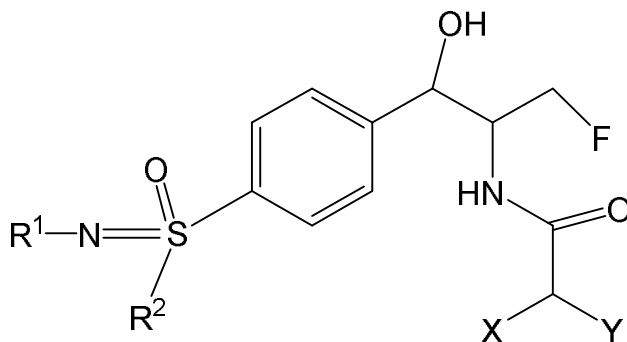
II

4. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que R<sup>1</sup> es -H o -CN, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> y Z es -CH<sub>2</sub>- o está ausente.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(S-metilsulfonimidoil)-piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida;  
 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-N-(ciano) metil piridin sulfoximina-3-il)-fenil]-etil)-acetamida;  
 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(S-metilsulfonimidoil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida;  
 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6(S-metilsulfonimidoilmetil) piridin-3-il)-fenil]-etil)-acetamida; y  
 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-N-[(ciano)metil]metil piridin sulfoximina-3-il)-fenil]-etil)-  
 10 acetamida.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula III



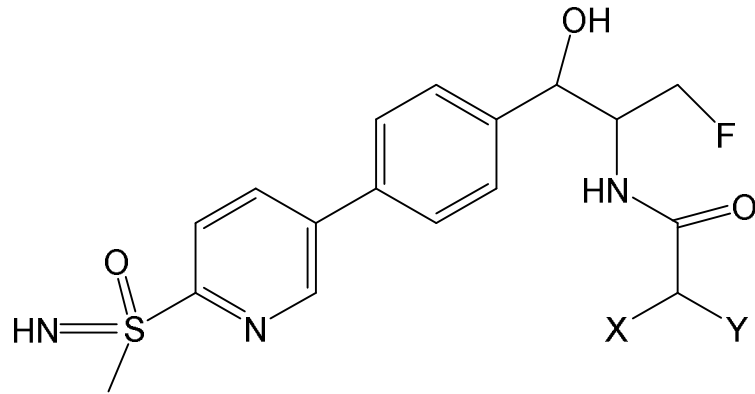
III

7. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que R<sup>1</sup> es -H o -CN y R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>F.

15 8. Un compuesto de la reivindicación 7 seleccionado del grupo que consiste en

- 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenil)propan-2-il) acetamida;  
 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-(ciano)-metil-fenilsulfoximina)-etil]-acetamida;  
 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-(ciano)-metil-fenilsulfoximina)-etil]-acetamida;  
 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)fenil)-1-hidroxi)propan-2-il) acetamida; y  
 2,2-di-fluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)fenil)-1-hidroxi)propan-2-il) acetamida.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula IV



IV

10. Un compuesto de la reivindicación 9 en el que X y Y son cada uno cloro o X e Y son cada uno flúor.
11. Un compuesto de la reivindicación 10 seleccionado del grupo que consiste en:
- 5     2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(S-metilsulfonimidoyl)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida;  
       2,2-di-cloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(S-metilsulfonimidoyl)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida; y  
       2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6(S-metilsulfonimidoylmetil) piridin-3-il)-fenil]-etil}-acetamida.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10   13. Un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como un medicamento.
14. Un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el control o el tratamiento de infecciones por enfermedad respiratoria bovina en ganado.