



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0417193-4 B1



(22) Data do Depósito: 20/12/2004

(45) Data de Concessão: 08/01/2019

(54) Título: ANTIBIÓTICOS HÍBRIDOS DE OXAZOLIDINONA-QUINOLONA, SEUS SAIS MONOSSÓDICOS, DISSÓDICOS OU TRISSÓDICOS E SEUS PRÓ-FÁRMACOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, E SEU USO

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; C07D 413/14; C07D 413/12; C07D 498/06; C07D 413/10; (...).

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2003 US 60/530,822; 23/01/2004 EP 04 001506.7.

(73) Titular(es): MORPHOCHEM AG FUER KOMBINATORISCHE CHEMIE.

(72) Inventor(es): CHRISTIAN HUBSCHWERLEN; JEAN-LUC SPECKLIN; MICHAEL CAPPI; CHRISTINE SCHMITT; STEFAN MÜLLER; DANIEL KASPAR BAESCHLIN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2004014500 de 20/12/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/058888 de 30/06/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/06/2006

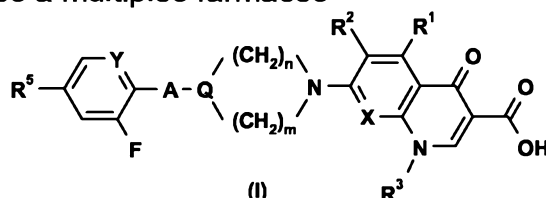
(57) Resumo: "ANTIBIÓTICOS HÍBRIDOS DE OXAZOLIDINONA-QUINOLONA". A presente invenção refere-se a compostos da Fórmula (I), que são úteis como agentes antimicrobianos e eficazes contra uma série de bactérias resistentes a múltiplos fármacos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ANTIBIÓTI-
COS HÍBRIDOS DE OXAZOLIDINONA-QUINOLONA, SEUS SAIS MO-
NOSSÓDICOS, DISSÓDICOS OU TRISSÓDICOS E SEUS PRÓ-
FÁRMACOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, E SEU USO"**.

5 A presente invenção descreve novos compostos nos quais os
farmacóforos de quinolona e oxazolidinona estão ligados entre si através de
um ligante que é estável sob condições fisiológicas, e uma composição far-
macêutica antibacteriana que contém estes compostos. Estes compostos de
ação dupla são agentes antimicrobianos úteis, eficazes contra uma série de
10 patógenos humanos e veterinários, incluindo bactérias gram-positivas aeró-
bicas, tais como estafilococos, estreptococos e enterococos, multirresisten-
tes, bem como bactérias gram-negativas, tais como *Moraxella catarrhalis* e
Haemophilus influenzae, e organismos aneróbicos, tais como as espécies
Bacteroides spp. e *Clostridia* spp., e organismos ácido-resistentes tais como
15 *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* spp.

Os antibióticos híbridos de oxazolidinona-quinolona já foram
descritos (vide documentos n^{os} WO 02/059116, WO 03/002560, WO
03/031443, WO 03/032962). A maior desvantagem dos compostos conheci-
dos no estado da arte é a baixa solubilidade em água, o que dificulta o de-
20 senvolvimento de uma formulação.

A presente invenção fornece compostos inusitados da fórmula
(I), que são agentes antimicrobianos úteis e eficazes contra uma série de
bactérias resistentes a múltiplos fármacos



onde

25 A é um grupo alquilenos, um grupo alquilenos, um grupo alquini-
lenos, um grupo heteroalquilenos, um grupo ciclo-alquilenos, um grupo hetero-
ciclo-alquilenos, um grupo arilenos ou um grupo heteroarilenos, todos eles po-
dendo ser substituídos;

Q é CR⁴ ou N (especialmente, CR⁴);

X e CR⁷ ou N;

Y é CR⁶ ou N;

n é 1, 2 ou 3;

m é 1, 2 ou 3;

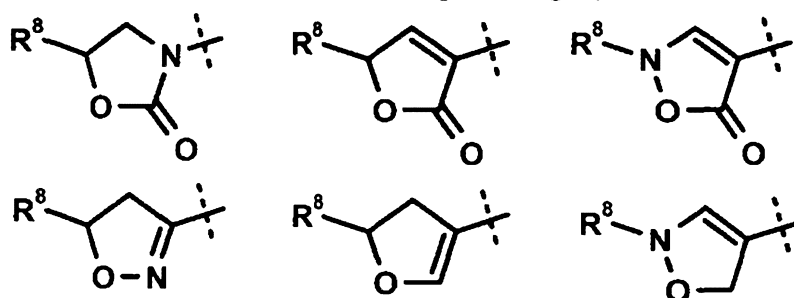
5 R¹ é H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, um grupo alquila ou um grupo heteroalquila;

R² é H, F ou Cl;

R³ é H, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo alquini-
la, um grupo heteroalquila, um grupo cicloalquila, um grupo heterocicloalqui-
10 la, um grupo arila, um grupo heteroarila, um grupo alquilarila ou um grupo heteroaril-alquila; todos eles podendo ser substituídos com um, dois ou mais átomos de halogênio, tais como F ou Cl ou grupos amino;

R⁴ é hidróxi, um grupo da fórmula OPO₃R⁹₂ ou OSO₃R¹⁰ ou um
grupo heteroalquila portador de pelo menos um grupo OH, NH₂, SO₃R¹⁰,
15 PO₃R⁹₂ ou COOH um éster de um aminoácido de ocorrência natural ou um derivado seu, onde os grupos R⁹, uns independentemente dos outros, são H, alquila, cicloalquila, arila ou aralquila, e onde R¹⁰ é H, alquila, cicloalquila, arila ou aralquila;

R⁵ é selecionado entre os seguintes grupos:



20 R⁶ é H, F, Cl ou OMe;

R⁷ é H, F, Cl, OH, NH₂, um grupo alquila substituído ou não-substituído, ou um grupo heteroalquila substituído ou não-substituído, ou

R³ e R⁷ podem estar ligados por intermédio de um grupo alquile-
no, alquenileno ou heteroalquilenno, ou podem ser parte de um grupo ciclo-
25 alquilenno ou heterocicloalquilenno, no caso em que R³ não é H, e R⁷ não é H, F, OH, NH₂ ou Cl; e

R^8 é um grupo heteroalquila de C_{1-6} , heteroarilalquila, heteroalquilarila ou heteroalquil heteroarila;

ou um seu sal, solvato, hidrato, ou formulação, farmacologicamente aceitável.

- 5 Deve-se avaliar que certos compostos da fórmula (I) ou (II), como mencionado neste relatório descritivo, podem ter formas tautoméricas das quais apenas uma poderia ser mencionada ou representada especificamente nesta descrição, diferentes isômeros geométricos (que são usualmente denotados como isômeros cis/trans ou mais genericamente como isômeros (E) e (Z)) ou diferentes isômeros ópticos, como resultado de um ou mais
- 10 átomos de carbono quirais (cuja nomenclatura é usualmente segundo o sistema de Cahn-Ingold-Prelog ou R/S). Além disso, alguns compostos podem apresentar polimorfismo. Todas estas formas tautoméricas, ou isômeros ópticos (bem como os racematos e diastereoisômeros) e formas polimórficas,
- 15 estão incluídas na invenção.

- O termo "alquila" refere-se a um grupo alquila com cadeia linear ou ramificada, saturada, contendo de preferência um a dez, de preferência um a seis átomos de carbono, como por exemplo, os grupos metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla, t-butyla, n-pentila, isopentila, n-
- 20 hexila, 2,2-dimetil-butyla, n-octila ou n-pentila. Qualquer grupo alquila, como aqui definido, pode ser substituído com um, dois ou mais substituintes, como por exemplo, F, Cl, Br, I, NH_2 , OH, SH ou NO_2 .

- Os termos "alquenila" e "alquinila" referem-se a um grupo alquila com cadeia linear ou ramificada, insaturada (tendo uma, duas ou mais ligações duplas e/ou ligações triplas, uma alquenila tendo de preferência uma ou duas ligações duplas, e uma alquinila tendo de preferência uma ou duas ligações triplas), contendo de preferência dois a dez, de preferência dois a
- 25 seis átomos de carbono, como por exemplo, os grupos etenila (vinila), propenila (alila), isopropenila, n-pentenila, butenila, isoprenila ou hex-2-enila;
- 30 etenila, propinila ou butinila. Qualquer grupo alquenila ou alquinila, como aqui definido, pode ser substituído com um, dois ou mais substituintes, como por exemplo, F, Cl, Br, I, NH_2 , OH, SH ou NO_2 .

O termo heteroalquila refere-se a um grupo alquila, alquenila ou alquinila, como aqui definido, onde um ou mais átomos de carbono são substituídos por um átomo de oxigênio, nitrogênio, fósforo ou enxofre, como por exemplo, um grupo alcóxi tal como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi ou t-butóxi, um grupo alcóxi-alquila tal como metóxi-metila, etóxi-metila, 1-metóxi-etila, 1-etóxi-etila, 2-metóxi-etila ou 2-etóxi-etila, um grupo alquil-amino tal como metil-amino, etil-amino, propil-amino, isopropil-amino, dimetilamino ou dietil-amino, um grupo alquil-tio tal como metiltio, etiltio ou isopropiltio, um grupo ciano. Ele pode se referir também a um dos grupos acima, que contém um grupo ceto. O termo heteroalquila refere-se ainda a um grupo derivado de um ácido carboxílico ou amida de ácido carboxílico, tal como acetila, propionila, acetilóxi, propionilóxi, acetilamino ou propionilamino, um grupo carbóxi-alquila tal como carbóxi-metila, carbóxi-etila ou carbóxi-propila, um éster carbóxi-alquila, um grupo alquil-tiocarbóxi-amino, um grupo alcóxi-imino, um grupo alquil-amino-tiocarbóxi-amino ou um grupo alcóxi-carbonil-amino. Um grupo heteroalquila, como aqui definido, pode ser substituído com um, dois ou mais substituintes, como por exemplo, F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH ou NO₂.

O termo cicloalquila refere-se a um grupo cíclico saturado ou parcialmente insaturado (tendo uma, duas ou mais ligações duplas e/ou triplas), com um, dois ou mais anéis, tendo 3 a 14 átomos de carbono nos anéis, de preferência cinco ou seis a dez átomos de carbono nos anéis, como por exemplo, os grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, tetralina, ciclopentenila ou ciclo-hex-2-enila. Qualquer grupo cicloalquila, como aqui definido, pode ser substituído com um, dois ou mais substituintes, como por exemplo, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, N₃, NO₂, grupos alquila tais como metila ou etila, grupos heteroalquila tais como metóxi, metilamino, dimetilamino ou cianeto.

O termo heterocicloalquila refere-se a um grupo cicloalquila, como aqui definido, onde um, dois ou mais átomos de carbono do anel são substituídos por um, dois ou mais átomos de oxigênio, nitrogênio, fósforo ou enxofre ou grupos S(O)₁₋₂, como por exemplo, os grupos piperidina, morfolina

ou piperazina.

O termo arila refere-se a um grupo cíclico aromático com um, dois ou mais anéis, tendo 5 a 14 átomos de carbono nos anéis, de preferência cinco ou seis a dez átomos de carbono nos anéis, como por exemplo, os grupos fenila ou naftila. Qualquer grupo arila, como aqui definido, pode ser substituído com um, dois ou mais substituintes, como por exemplo, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, N₃, NO₂, grupos alquila tais como metila ou etila, heteroalquila, tais como metóxi, metilamino, dimetilamino ou cianeto.

O termo heteroarila refere-se a um grupo arila, como aqui definido, onde um, dois ou mais átomos de carbono no anel são substituídos por um átomo de oxigênio, nitrogênio, boro, fósforo ou enxofre, como por exemplo, os grupos piridila, imidazolila, pirazolila, quinolinila, isoquinolinila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, indolila, indazolila, tetrazolila, pirazinila, pirimidinila e piridazinila.

O termo aralquila (ou arilalquila ou alquilarila) refere-se aos grupos que compreendem grupos arila bem como também grupos alquila e/ou cicloalquila.

O termo heteroarilalquila (ou heteroalquilarila ou heteroalquilheteroarila, etc.) refere-se a um grupo aralquila, como aqui definido, onde um, dois, três ou mais átomos de carbono são substituídos por um, dois, três ou mais átomos de oxigênio, nitrogênio, fósforo ou enxofre ou grupos S(O)₁₋₂.

Quaisquer grupos alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroarilalquila, como aqui definidos, podem ser substituídos com um ou mais átomos de halogênio, grupos NH₂, SH, NO₂ ou OH, ou grupos alquila, heteroalquila, arila, aralquila, aralquilóxi, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila, como aqui definidos, não-substituídos.

O termo "opcionalmente substituído" ou "substituído" refere-se a grupos nos quais um ou mais átomos de hidrogênio podem estar substituídos com um átomo de halogênio, um grupo NH₂, SH, NO₂ ou OH, ou com um grupo alquila, heteroalquila, arila, aralquila, aralquilóxi, heteroarila, ciclo-

alquila ou heterocicloalquila, como aqui definido, não-substituído.

As modalidades preferidas e/ou vantajosas da invenção são o assunto em questão das sub-reivindicações.

São preferidos os compostos da Fórmula (I) nos quais R^1 é H.

5 São preferidos ainda os compostos da Fórmula (I) nos quais R^2 é F ou H.

São preferidos ainda os compostos da Fórmula (I) nos quais R^3 é um grupo etila, 2-propila, cicloalquila de C_3 - C_6 (isto é, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila), fenila, ou piridila. Todos estes grupos podem ser substituídos com um, dois, três ou mais átomos de flúor ou grupos ami-

10 no.

São mais preferidos ainda os compostos da Fórmula (I) nos quais R^3 é um grupo ciclopropila.

São preferidos ainda os compostos da Fórmula (I) nos quais R^7 e R^3 , juntos, formam uma ponte da fórmula $-O-CH_2-N(Me)-$ ou $-O-CH_2-CH(Me)-$. Neste relatório descritivo, a estereoquímica preferida no centro quiral é uma que dá a configuração (S) no composto final.

15

São preferidos ainda os compostos da fórmula (I) nos quais R^4 é hidroxila ou um grupo da fórmula OSO_3H , OPO_3H_2 , $OCH_2OPO_3H_2$, $OCO-CH_2CH_2COOH$ ou um éster de um aminoácido de ocorrência natural ou um seu derivado (isto é, um grupo da fórmula $-OCOCHR'NH_2$ ou um derivado tal como um seu éster, amida ou alquil-amina, onde R' é a cadeia lateral de um aminoácido de ocorrência natural, tal como o ácido aspártico, ácido glutárico, lisina, etc.; como por exemplo, dimetilamino-glicina, $OCOCH_2N(CH_3)_2$).

20

São preferidos ainda os compostos da Fórmula (I) nos quais R^8 é um grupo da fórmula $-CH_2NHCOCH=CH$ -arila, $-CH_2O$ -heteroarila (especialmente, -oxa-3-oxazol), $-CH_2NH SO_2Me$, $-CH_2NHCOOMe$, $-CH_2NHCOMe$, $-CH_2NHCS_2Me$, $-CH_2NHCSMe$, $-CH_2NHCSNH_2$, $-CH_2NHCSOMe$ ou $-NHCOMe$; especialmente, $-CH_2NHCSMe$ ou $-CH_2NHCOMe$.

25

São especialmente preferidos os compostos da Fórmula (I), onde R^5 tem a seguinte estrutura:

30

São preferidos ainda os compostos da fórmula (I) nos quais X é

São preferidos ainda os compostos da Fórmula (I) nos quais Y é

São mais preferidos ainda os compostos da fórmula (I) nos quais o grupo da Fórmula -O-B-, onde B é um grupo alquilenos de C₁₋₄, um grupo alquilenos de C₂₋₄, um grupo alquilenos de C₂₋₄ ou um grupo heterocíclico de C₁₋₄, sendo que todos estes grupos podem ser substituídos com um ou mais grupos hidróxi ou amino.

20 São especialmente preferidos os compostos da fórmula (I) nos
quais B é CH₂ ou CH₂CH₂.

CC(=O)NCC1OC(=O)N1c2ccc(Oc3c(F)ccc(Oc4c(F)cc(NC5C(C)C(C)C5)cc4)cc3)cc2F

(II)

onde os resíduos são definidos como acima. Em uma modalidade preferida, B é CH₂ ou CH₂CH₂; X é CH, N ou C-OMe e R³ é ciclopropila, ou X é CR⁷, e

R^7 e R^3 , juntos, formam uma ponte da fórmula $-O-CH_2-CH(Me)-$, onde a estereoquímica preferida no centro quiral é uma que dá a configuração (S) no composto final, n é 1, 2 ou 3, m é 1, 2 ou 3, e R^4 é hidróxi ou um grupo da fórmula OSO_3H , OPO_3H_2 , $OCH_2OPO_3H_2$, $OCOCH_2CH_2COOH$ ou um éster de um aminoácido de ocorrência natural, ou um derivado seu.

São preferidos ainda os sais monossódicos, dissódicos ou trissódicos (são mais preferidos os sais monossódicos) de compostos da fórmula (I) ou (II), ou misturas deles. São especialmente preferidos os sais monossódicos, dissódicos ou trissódicos (são mais preferidos os sais monossódicos) de compostos da fórmula (I) ou (II) nos quais R^4 é OPO_3H_2 ou OSO_3H , ou misturas deles.

É especialmente preferido o sal sódico de um composto da fórmula (II), onde R^3 é um grupo ciclopropila, X é CH ou N, n é 2, m é 2, R^4 é OPO_3H_2 e B é CH_2 .

A presente invenção refere-se também a sais, ou solvatos e hidratos, farmacologicamente aceitáveis, e composições e formulações de compostos da Fórmula (I) ou (II). A presente invenção descreve procedimentos para produzir agentes farmacologicamente úteis, que contêm estes compostos, bem como o uso destes compostos para a produção de agentes farmacologicamente úteis.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção contêm pelo menos um composto da Fórmula (I) ou (II) como agente ativo, e opcionalmente, veículos e/ou diluentes e/ou adjuvantes. Opcionalmente, as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem conter também antibióticos adicionais conhecidos.

Os exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis de compostos suficientemente básicos compostos da Fórmula (I) ou (II) são sais de ácidos minerais fisiologicamente aceitáveis, tais como o ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico; ou sais de ácidos orgânicos, tais como o ácido metanossulfônico, p-toluenossulfônico, láctico, acético, trifluor-acético, cítrico, succínico, fumárico, maléico e salicílico. Além disso, um composto suficientemente ácido da Fórmula (I) ou (II) pode formar sais de metais alcalinos ou

alcalino-terrosos, como por exemplo, sais de sódio, potássio, lítio, cálcio ou magnésio; sais de amônio; ou sais de bases orgânicas, como por exemplo, sais de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilenodiamina, etanolamina, hidróxido de colina, meglumina, piperidina, morfolina, tris-(2-
5 hidróxi-etil)-amina, lisina ou arginina. Os compostos da Fórmula (I) ou (II) podem ser solvatados, especialmente, hidratados. A hidratação pode ocorrer durante o processo de produção ou como uma consequência da natureza higroscópica dos compostos da Fórmula (I) ou (II) inicialmente isentos de água. Os compostos da Fórmula (I) ou (II) podem conter átomos de carbono
10 assimétricos e podem estar presentes como compostos aquirais, misturas de diastereoisômeros, misturas de enantiômeros ou como compostos opticamente puros.

A presente invenção refere-se também a pró-fármacos que são constituídos por um composto da Fórmula (I) ou (II) e pelo menos um grupo
15 protetor farmacologicamente aceitável que será removido por clivagem sob condições fisiológicas, tais como um grupo alcóxi, aralquilóxi, acila, SO_3H , PO_3H_2 , acilóxi-metila (como por exemplo, pivaloilóxi-metila), um grupo 2-alkuil-, 2-aril- ou 2-aralquilóxi-carbonil-2-alkuilideno-etila, ou um grupo acilóxi, como aqui definido, como por exemplo, etóxi, benzilóxi, acetila ou acetilóxi. São especialmente preferidos os pró-fármacos com o grupo hidroxila de
20 um composto da fórmula (I) ou (II), onde R^4 é OH.

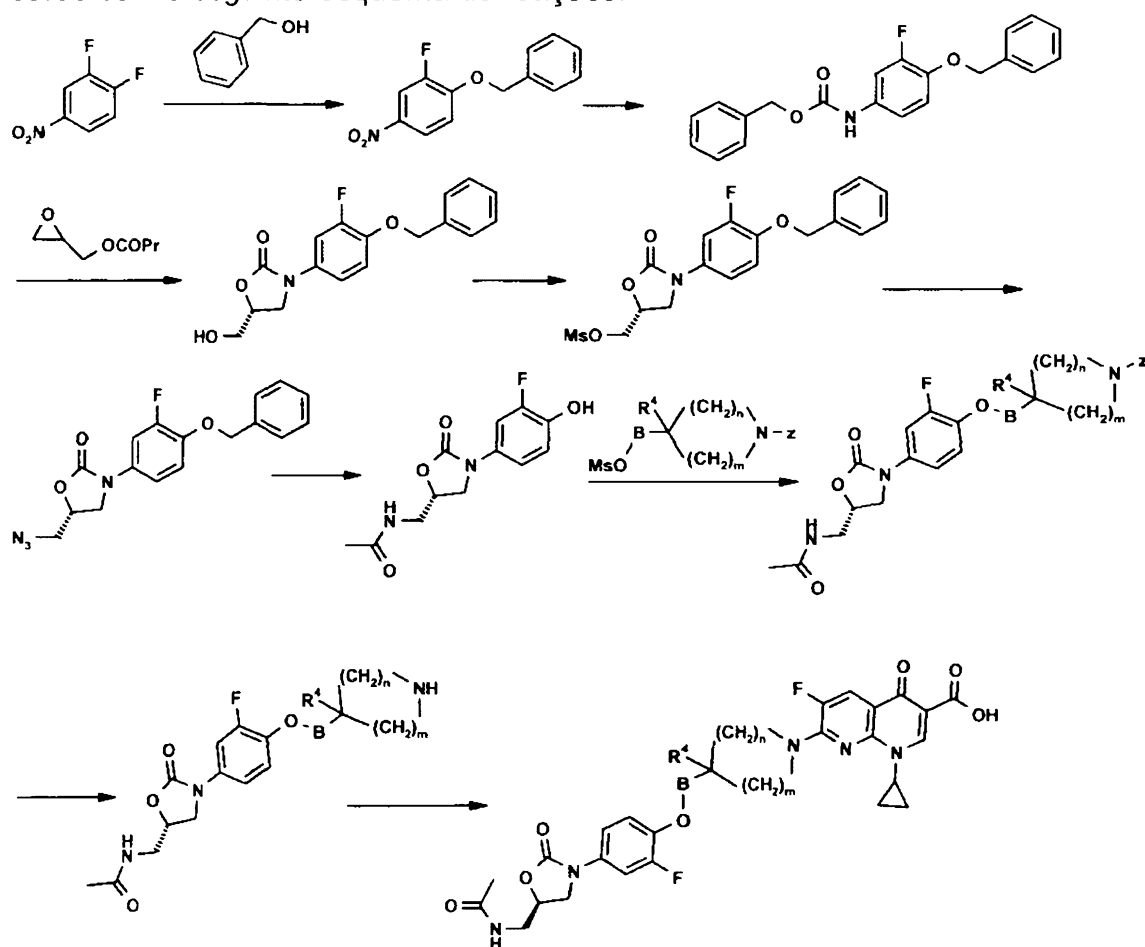
Como mencionado acima, os agentes terapeuticamente úteis que contêm compostos da Fórmula (I) ou (II), seus solvatos, sais ou formulações, também estão compreendidos no âmbito da presente invenção. Gene-
25 ricamente, os compostos da Fórmula (I) ou (II) devem ser administrados usando os modos conhecidos e aceitáveis nessas técnicas, seja isoladamente ou em combinação com qualquer outro agente terapêutico. Tais agentes terapeuticamente úteis podem ser administrados por uma das seguintes vias: oral, como por exemplo, comprimidos, drágeas, comprimidos revestidos, pí-
30 lulas, semi-sólidos, cápsulas moles ou duras, como por exemplo, cápsulas de gelatina mole e dura, soluções aquosas ou oleosas, emulsões, suspensões ou xaropes; parenteral, incluindo injeção intravenosa, intramuscular e

subcutânea, como por exemplo, uma solução ou suspensão injetável; retal, tal como supositórios; por inalação ou insuflação, como por exemplo, uma formulação em pó, como microcristais ou como um *spray* (como por exemplo, um aerossol líquido); transdérmica, como por exemplo, por intermédio de um sistema de distribuição transdérmica (TDS), tal como um emplastro que contém o ingrediente ativo, ou intranasal. Para a produção de tais comprimidos, pílulas, semi-sólidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura, por exemplo, o produto terapeuticamente útil pode ser misturado com excipientes inorgânicos ou orgânicos, farmacologicamente inertes, tais como, por exemplo, lactose, sacarose, glicose, gelatina, malte, sílica-gel, amido ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou seus sais, leite desnatado desidratado, e similares. Para a produção de cápsulas moles, pode-se usar excipientes tais como, por exemplo, óleos vegetais, minerais, animais ou sintéticos, ceras, gorduras, polióis. Para a produção de soluções, emulsões ou suspensões líquidas, ou xaropes, pode-se usar como excipientes, por exemplo, água, álcoois, solução salina aquosa, solução aquosa de dextrose, polióis, glicerina, lipídeos, fosfolipídeos, ciclodextrinas, óleos vegetais, minerais, animais, ou sintéticos. Os lipídeos são especialmente preferidos, e os fosfolipídeos são mais preferidos (são preferidos os de origem natural; são especialmente preferidos, aqueles com tamanho de partícula entre 300 e 350 nm), de preferência em solução salina tamponada com fosfato (pH = 7 a 8, de preferência, 7,4). Para supositórios, pode-se usar excipientes tais como, por exemplo, óleos vegetais, minerais, animais ou sintéticos, ceras, gorduras e polióis. Para formulações de aerossóis, pode-se usar gases comprimidos, apropriados para este propósito, tais como, por exemplo, oxigênio, nitrogênio e dióxido de carbono. Os agentes farmacologicamente úteis podem conter também aditivos para conservação, estabilização, como por exemplo, estabilizadores contra luz ultravioleta (UV), emulsificantes, edulcorantes, sabores, sais para alterar a pressão osmótica, tampões, aditivos para revestimento e antioxidantes.

Uma dosagem diária, por paciente, de cerca de 1 mg a cerca de 4.000 mg, especialmente cerca de 50 mg a 3 g, é usual, sendo que os ver-

sados nessas técnicas devem avaliar que a dosagem dependerá também da idade, das condições de saúde dos mamíferos, e do tipo de doenças que estão sendo tratadas ou prevenidas. A dosagem diária pode ser administrada em uma única dose ou pode ser dividida em várias doses. Uma única dose de cerca de 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1.000 mg e 2.000 mg, pode ser considerada.

Os compostos da fórmula (I) e (II) podem ser sintetizados de acordo com o seguinte esquema de reações:



condições das reações:

- etapa 1: CH_2Cl_2 , KOH (50%), 3 h, temperatura ambiente; 97%.
- etapa 2: H_2 , Pt/C, 20 h, temperatura ambiente; e em seguida, Z-Cl (Cbz-Cl), acetona/água, NaHCO_3 , 12 h, temperatura ambiente, 98%.
- etapa 3: n-BuLi, -60°C , 24 h, 80%.
- etapa 4: MsCl, trietil-amina, CH_2Cl_2 ; 100%.
- etapa 5: NaN_3 em DMF, 90°C , catalisador Bu_4NI , 5 h, 90%.

etapa 6: H_2 , $Pd(OH)_2$, THF, MeOH, 24 h, e em seguida, AcOH, Ac_2O , temperatura ambiente, 2 h, 70%.

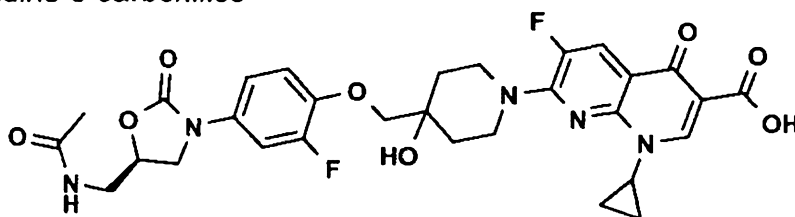
etapa 7: DMF, NaH, 70 °C, 12 h, 75%.

etapa 8: H_2 , $Pd(OH)_2$, MeOH, THF, 24 h, temperatura ambiente, 100%.

- 5 etapa 9: N-metil-pirrolidinona, ácido 1-ciclopropil-7-cloro-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (disponível no mercado), TMS-Cl, Base de Hünig ou K_2CO_3 , 80 °C, 5 h, 80%.

Exemplos

- 10 **Exemplo 1:** 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridino-3-carboxílico



Etapa 1: Benzil ester de ácido (4-benzilóxi-3-flúor-fenil)-carbamato de benzila:

- Uma solução de 34,9 g de 1-benzilóxi-2-flúor-4-nitro-benzeno (documento nº WO 03/064413) (Peso Molecular (PM):247,28, 141 mmoles) e 340 mg de 5% de platina sobre carvão ativado em 350 mL de acetato de etila foi agitada sob hidrogênio à temperatura ambiente e pressão normal. A reação foi monitorada por HPLC e completou-se depois de vinte horas. O catalisador foi removido por filtração sobre um filtro de fibra de vidro, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida até secar. O resíduo oleoso foi dissolvido em 500 mL de acetona e tratado com 250 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio e 17,5 g de bicarbonato de sódio (PM: 84,01, 208 mmoles). A mistura foi resfriada até 5 °C e tratada com 26,08 g de cloro-formiato de benzila em gotas (PM: 170,59, 152 mmoles). A reação foi deixada agitando à temperatura ambiente por duas horas, e monitorada por TLC (hexano/acetato de etila 3:1). A acetona foi removida por evaporação, o resíduo foi diluído com 500 mL de água, e o sólido foi removido por filtração. Os cristais foram lavados com 500 mL de água e secados. Rendi-

mento: 48,05 g, 95.8%. MS: 352,5 (M+H)⁺, 350,8, (M-H)⁻. Método ESI⁺, ESI⁻.

Etapa 2: (5R)-3-(4-benzilóxi-3-flúor-fenil)-5-hidróxi-metil-oxazolidin-2-ona:

Uma solução, sob agitação, de 17,5 g de (4-benzilóxi-3-flúor-fenil)-carbamato de benzila (PM: 351,38, 50 mmoles) em 30 mL de of tetrahydrofurano anidro foi resfriada até -78 °C com um banho de gelo seco/acetona. 22,8 mL de uma solução 2,3 M de n-butil-lítio em n-hexano (52,5 mmoles) foram adicionados sob a forma de goats, e a mistura reacional foi agitada a -78 °C por 15 min. 7,92 g de butirato de *R*(-)-glicidila (PM: 144,17, 60 mmoles) foram adicionados e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por HPLC, interrompida rapidamente com uma solução saturada de cloreto de amônio, e diluída com 100 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 200 mL de água e 200 mL de salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado em 200 mL de uma mistura 1:1 de acetato de etila/hexano. O sólido foi coletado e recristalizado em 150 mL de uma mistura 9:1 de acetato de etila/diclorometano. Os cristais incolores foram coletados e secados. Rendimento: 10,4 g, 65,5%. MS: 318,1 (M+H)⁺. Método ESI⁺.

Etapa 3: (5S)-5-azidometil-3-(4-benzilóxi-3-flúor-fenil)-oxazolidin-2-ona:

Uma solução de 10 g de (5R)-3-(4-benzilóxi-3-flúor-fenil)-5-hidróxi-metil-oxazolidin-2-ona (PM: 317,32, 31,51 mmoles) e 4,78 g de trietilamina (PM: 101,19, 47,26mmoles) em 300 mL de diclorometano foi tratada sob agitação a 10 °C com 4,32 g de cloreto de metanossulfonila (PM: 114,55, 37,82 mmoles). A reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e monitorada por TLC (acetato de etila:hexano 1:1). A mistura reacional foi interrompida rapidamente com 100 mL de água, e a camada orgânica foi lavada com 100 mL de salmoura. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio, e filtrada, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 100 mL de dimetilformamida, e foram adicionados 5,12 g de azida de sódio (PM: 65,01, 78,7 mmoles) e uma quantidade catalítica de iodeto de tetrabutyl-amônio. A suspensão foi agitada a 90 °C de um dia para o outro. A reação foi monitorada por HPLC. A dimetilformamida foi

evaporada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em 200 mL de diclorometano, e a camada orgânica foi lavada sucessivamente com 100 mL de água e 100 mL de salmoura. A solução de diclorometano foi seca em sulfato de magnésio, filtrada, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado a partir de 150 mL de uma mistura 1/1 de acetato de etila:hexano. Os cristais foram coletados obtendo-se um sólido bege.

Rendimento: 10,4 g, 97%. MS: 343.1 (M + H)⁺. Método: ESI⁺.

Etapa 4: N- [(5S)-3-(3-fluor-4-hidróxi-fenil))-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida:

Uma suspensão de 10.4g (5S)-5-azidometil-3-(4-benziloxi-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona (PM:342.33, 30,38 mmoles) e 1,5 g de paládio 10% sob carvão ativado em 400 mL de uma mistura 1:1 de acetato de etila:hexano foi agitada durante dois dias sob hidrogênio à temperatura ambiente. O catalisador foi removido através de filtração usando um filtro de papel de fibra de vidro e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 100 mL de ácido acético, e tratado com 3.72g de anidrido acético (PM: 102.09, 36.45 mmol). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo, cristalizado a partir de uma mistura 1:1 de acetato de etila :hexano, obtendo-se um sólido bege. Rendimento:6.76g, 83%. MS: 269.4 (M+H)⁺, 267.3, (M-H)⁻. Método ESI⁺, ESI⁻.

Etapa 5: Benzil éster de ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico:

Uma suspensão de 22,72g de éster benzílico de ácido 1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octano-6-carboxílico (WO9803507) (PM: 247.29, 92 mmol), 21.45g N-[(5S)-3-(3-fluor-4-hidróxi-fenil))-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (PM: 268.246, 80 mmoles) e 16.58g de carbonato de potássio (PM: 138.20, 120mmoles) em 150mL de dimetilformamida foi agitada a 100°C por 7 horas. A reação foi monitorada por cromatografia em camada fina (diclorometano / metanol 9:1). A dimetilformamida foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 600 mL de uma mistura 9:1 de diclorometano/metanol. A camada orgânica foi lavada com 400 mL de água e 400 mL de salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio,

e filtrada, e o filtrado foi diluído com 250 mL de acetato de etila. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida até um volume final de 400 mL. A pasta fluida foi agitada à temperatura ambiente durante a noite inteira. Os cristais foram removidos por filtração e lavados sucessivamente com 150 mL de acetato de etila e 100 mL de pentano. Rendimento: 31,65 g, 76,7%. MS: 516,8 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 6: N- [[(5S)-3[3-flúor-4-(4-hidróxi-piperidin-4-ilmetóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]]-acetamida:

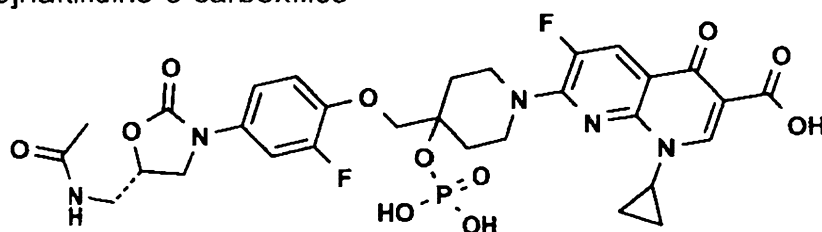
Uma suspensão de 31 g de benzil éster de ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidina-1-carboxilato (PM: 515,54 60,13 mmoles) e 2,5 g de 10% de paládio sobre carvão ativado em 310 mL de metanol e 150 mL de acetato de etila foi agitada sob hidrogênio por 4 h. A reação foi monitorada por TLC (acetato de etila). A pasta fluida reativa foi diluída com 300 mL de metanol, e aquecida até 40 °C, e o catalisador foi removido por filtração, usando papel de filtro de fibra de vidro. O filtrado foi concentrado até 150 mL, diluído com 300 mL de acetato de etila e concentrado novamente até 200 mL. 200 mL de dietiléter foram adicionados, e a suspensão foi resfriada até 0 °C sob agitação. O sólido foi coletado e secado. Rendimento: 21,6 g, 94,3%. MS: 382,6 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 7: ácido 7-(4-{[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]-naftiridino-3-carboxílico:

Uma suspensão de 71 mg de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (PM: 282,66, 0,25 mmol), 95 mg de N-[[[(5S)-3[3-flúor-4-(4-hidróxi-piperidin-4-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]]-acetamida (PM: 381,40, 0,25 mmol), 102 mg de trietil-amina (PM: 101,19, 1,0 mmol) e 81 mg de trimetil-cloro-silano (PM: 108,64, 0,75 mmol) em 1 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona, foi aquecida até 80 °C sob agitação, por 5 horas. A reação foi monitorada por TLC (diclorometano:metanol 9:1). A N-metil-pirrolidin-2-ona foi evaporada, o resíduo foi dissolvido em 20 mL de uma mistura 9:1 de diclorometano:metanol, e a solução foi lavada

seqüencialmente com 10 mL de uma solução aquosa 0,1 N de ácido clorídrico e 20 mL de salmoura. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio, e filtrada, e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 10 mL de uma mistura 9:1 de diclorometano:metanol, e diluído com 20 mL de acetato de etila. O sólido precipitado foi coletado, para produzir um sólido esbranquiçado. Uma segunda fração é obtida por concentração sob pressão reduzida do licor-mãe. Rendimento: 100 mg, 64%. MS: 628,8 (M+H)⁺, 626,8. (M-H)⁻ Método ESI⁺, ESI⁻

Exemplo 2: Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-fosfono-oxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridino-3-carboxílico



Etapa 1: Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-(bis-benzilóxi-fosforilóxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico:

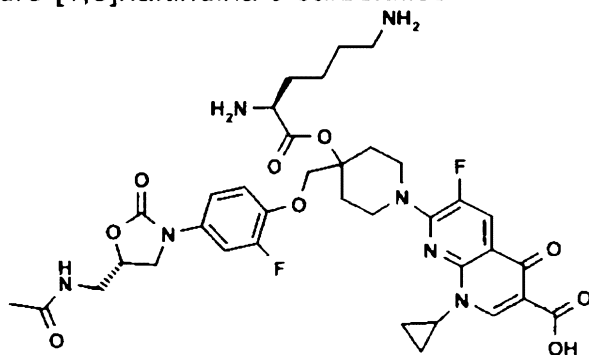
Uma suspensão de 125 mg de ácido 7-(4-{[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridino-3-carboxílico (PM: 627,60, 0,2 mmol) e 42 mg de tetrazol (PM: 70,05, 0,6 mmol) em 1 mL de diclorometano foi tratada com 138 mg de dibenzil-N,N-diisopropil-fosforamidita (PM: 345,42, 0,4 mmol). A suspensão original lentamente ficou límpida. A solução foi agitada à temperatura ambiente por duas horas e monitorada por TLC (diclorometano:metanol 9:1). A mistura da reação foi resfriada até 0 °C e tratada com 0,6 mL de uma solução 0,5 M de ácido m-cloro-perbenzóico em diclorometano. A mistura foi agitada por duas horas à temperatura ambiente e diluída com 20 mL de diclorometano. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 20 mL de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 20 mL de salmoura, e secada com sulfato de magnésio. A pasta fluída foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por cromatografia sobre sílica, usando uma mistura 9:1 de diclorometano metanol como eluente, para produzir um sólido esbranquiçado. Rendimento: 158 mg, 89%. MS: 889,3 (M+H)⁺, 887,0 (M-H)⁻ Método ESI⁺, ESI⁻.

- 5 Etapa 2: ácido 7-[4-{4-[(5S)-(5-acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-fosfono-oxi-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridino-3-carboxílico:

Uma suspensão de 158 mg de ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-(bis-benzilóxi-
10 fosforilóxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (PM: 887,84, 0,177 mmol) e 20 mg de 20% de hidróxido de páldio sobre carvão ativado em 20 mL de uma mistura 6:3:1 de diclorometano metanol água, foi agitada à temperatura ambiente sob hidrogênio por três horas. O catalisador foi removido por filtração, usando um papel de filtro de
15 fibra de vidro. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 10 mL de metanol. A solução foi diluída com 20 mL de água, enquanto um sólido branco precipitava. O sólido foi coletado e seco. Rendimento: 85 mg, 68%. MS: 709,0 (M+H)⁺, 706,5 (M-H)⁻ Método ESI⁺, ESI⁻.

- 20 Exemplo 3: Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-(2,6-diamino-hexanoilóxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico



Etapa 1: 4-{4-[(5S)-(5-acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidina-1-carboxilato de t-butila:

- 25 De forma análoga a do Exemplo 1, Etapa 5, reagindo 3,83 g de 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de t-butila (documento nº WO

02/04462) (PM: 213,28, 18 mmoles), 4,02 g de N-[(5S)-{3-(3-flúor-4-hidróxi-fenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 268,246, 15 mmoles) e 3,1 g de carbonato de potássio (PM: 138,20, 22,5 mmoles) em 30 mL de dimetil-formamida. Rendimento: 4,89 g, 67%. MS: 482,6 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

- 5 Etapla 2: 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-(2,6-bis-benzilóxi-carbonil-amino-hexanoilóxi)-piperidina-1-carboxilato de t-butila:

Uma suspensão d 96 mg de 4-{4-[5-(5S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidina-1-carboxilato de t-butila (PM: 481,52, 0,2 mmol), 195 mg de Z-Lys (Z)-OH (PM: 414,46, 0,4 mmol) e 49 mg de 4-dimetilamino-piridina (PM: 122,17, 0,4 mmol) em 2 mL de diclorometano, foi tratada, sob agitação, à temperatura ambiente, com 115 mg de cloridrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida (PM: 191,70, 0,6 mmol). A mistura reacional foi agitada durante a noite inteira. A

10 mistura foi diluída com 20 mL de acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada sucessivamente com 10 mL de uma solução aquosa 1 N de ácido clorídrico, 20 mL de água e 20 mL de salmoura. A camada orgânica foi se-

15 cada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o filtrado foi evaporado até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica, usando uma mistura

20 9:1 de diclorometano/metanol como eluente, para produzir um óleo pegajoso incolor. Rendimento: 150 mg, 88%. MS: 878,8 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapla 3: Cloridrato de 2,6-bis-benzilóxi-carbonil-amino-hexanoato de 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-piperidin-4-ila:

25 200 mg de 4-{4-[5-(5S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-(2,6-bis-benzilóxi-carbonil-amino-hexanoilóxi)-piperidina-1-carboxilato de t-butila (PM: 977,97, 0,22 mmol) foram dissolvi-

dos em 4 mL de uma solução anidra 1,25 M de ácido clorídrico em metanol. A reação foi agitada a 40 °C por duas horas, e o solvente foi removido por

30 destilação sob pressão reduzida, para produzir um sólido esbranquiçado. Rendimento: 178 mg, quantitativo. MS: 778,8 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapla 4: Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-

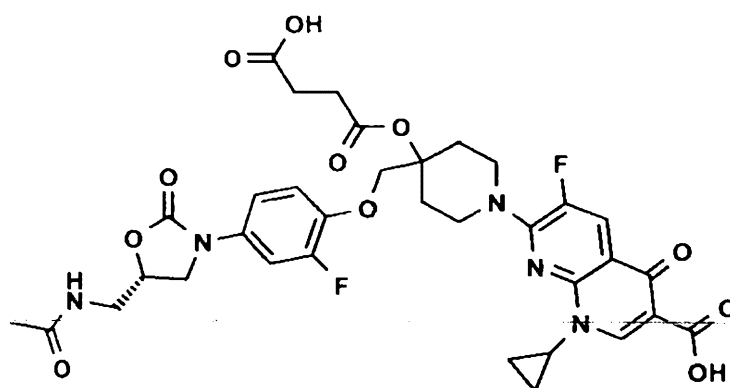
flúor-fenóxi-metil}-4-(2,6-bis-benzilóxi-carbonil-amino-hexanoilóxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico:

De forma análoga à do Exemplo 1, Etapa 7, com 62 mg de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (PM: 282,66, 0,25 mmol), 178 mg de cloridrato de 2,6-bis-benzilóxi-carbonil-amino-hexanoato de 4-{4-[5-(5S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-piperidin-4-ila (PM: 814,31, 0,22 mmol), 90 mg de trietil-amina (PM: 101,19, 0,88 mmol) e 48 mg de trimetil-cloro-silano (PM: 108,64, 0,44 mmol) em 1 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 94 mg, 42%. MS: 1.025,3 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 5: Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-(2,6-diamino-hexanoilóxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridino-3-carboxílico:

Uma suspensão de 94 mg de ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-(2,6-bis-benzilóxi-carbonil-amino-hexanoilóxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (PM: 1.024,05, 0,091 mmol) e 20 mg de 20% de hidróxido de paládio sobre carvão ativado em 20 mL de uma mistura de 6:3:1 de diclorometano:metanol:água, foi agitada à temperatura ambiente sob hidrogênio por quatro horas. O catalisador foi removido por filtração, usando um papel de filtro de fibra de vidro. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 10 mL de metanol. A solução foi diluída com 20 mL de água, enquanto um sólido branco precipitava. O sólido foi coletado e secado. Rendimento: 29 mg, 43%. MS: 757,0 (M+H)⁺, 755,2 Método ESI⁺, ESI⁻.

Exemplo 4: Succinato éter de ácido mono-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-1-(6-carbóxi-8-ciclopropil-3-flúor-5-oxo-5,8-diidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-4-ila]



Etapa 1: Éster benzílico do succinato de ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-ila:

De forma análoga à do Exemplo 3, Etapa 2, com 825 mg de 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidina-1-carboxilato de t-butila (PM: 481,52, 1,71 mmol), 1,07 g de succinato de éster de monobenzila (PM: 208,21, 5,14 mmoles) e 0,63 g de 4-dimetilamino-piridina (PM: 122,17, 5,1 mmoles) em 10 mL de dicloro-
 10 metano, foram tratados, sob agitação à temperatura ambiente, com 1,3 g de cloridrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida (PM: 191,70, 6,8 mmol). Rendimento: 820 mg, 70%. MS: 673,3 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 2: Éster benzílico do succinato de ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-piperidin-4-ila:

820 mg do éster benzílico do succinato de 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-1-t-butóxi-
 15 carbonil-piperidin-4-ila (PM: 671,72, 1,23 mmol), foram dissolvidos em 4 mL de ácido triflúor-acético. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi dissolvido em 30 mL de uma mistura 9:1 de diclorometano:metanol, e a camada orgânica
 20 foi lavada sucessivamente com 30 mL de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 30 mL de salmoura. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio, filtrada, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica, usando uma mistura 95:5 de diclorometano:metanol com 2% de trietil-amina como eluen-
 25 te. Rendimento: 420 mg, 60%. MS: 572,7 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

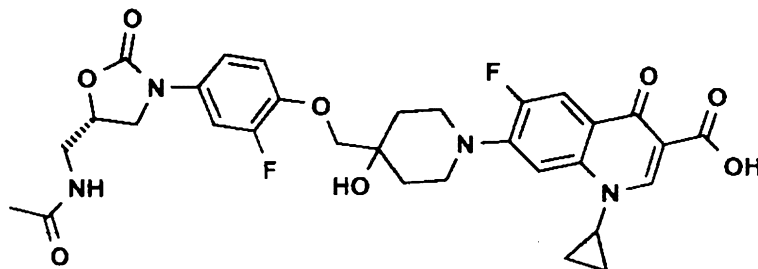
Etapa 3: Éster benzílico de éster de ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-1-(6-carbóxi-8-ciclopropil-3-flúor-5-oxo-5,8-diidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-4-il succínico:

De forma análoga à do Exemplo 1, Etapa 7, com 113 mg de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (PM: 282,66, 0,4 mmol), 230 mg de éster benzílico do succinato de ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-piperidin-4-ila (PM: 571,60, 0,4 mmol), 161 mg de trietil-amina (PM: 101,19, 1,6 mmol) e 87 mg de trimetil-cloro-silano (PM: 108,64, 0,8 mmol) em 2 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 25 mg, 7,6%. MS: 819 (M+H)⁺, 817.8, Método ESI⁺, ESI⁻.

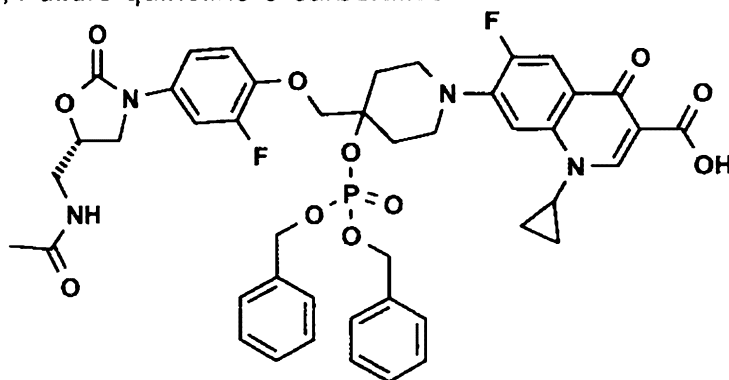
Etapa 4: Éster de succinato de mono-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-1-(6-carbóxi-8-ciclopropil-3-flúor-5-oxo-5,8-diidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-4-ila]:

De forma análoga à do Exemplo 3, Etapa 5, com 22 mg de éster benzílico de succinato de ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-1-(6-carbóxi-8-ciclopropil-3-flúor-5-oxo-5,8-diidro-[1,8]naftiridin-2-il)-piperidin-4-ila (PM: 817,80, 0,026 mmol) e 2 mg de hidróxido de paládio a 20% sobre carvão ativado em 20 mL de uma mistura 1:1 de tetraidrofurano:metanol. Rendimento: 16 mg, 81%. MS: 729 (M+H)⁺, 727 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Exemplo 5: Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico



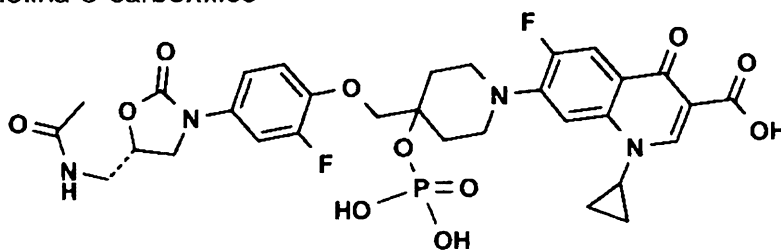
Uma solução de 60 g de N-[(5S)-3[3-flúor-4-(4-hidróxi-piperidin-4-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (C₁₈H₂₄FN₃O₅, PM: 381,40 0,157 mol) e 26,87 mL de etil-diisopropilamina (PM: 129,25, 0,157



25 mmoles) em 20 mL de diclorometano. A reação foi monitorada por TLC (di-

clorometano:metanol 9:1). A reação foi agitada por uma hora, e a mistura foi lavada a 0 °C com 200 mL de uma solução aquosa 1 N de ácido clorídrico e com 100 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi lavada novamente com 200 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas até 500 mL e tratadas à temperatura ambiente com 13,2 mL de uma solução a 70% de hidroperóxido de t-butila em água (PM: 90,12, 95 mmol). A reação foi agitada por 30 min, diluída com 500 mL de diclorometano, e a camada orgânica foi lavada com 200 mL de uma solução aquosa 1 N de ácido clorídrico e com 300 mL de salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 400 mL de diclorometano e diluído com 400 mL de n-hexano. A mistura foi concentrada (300 mbar, temperatura do banho: 40 °C) até um volume de 400 mL. O óleo pegajoso foi decantado e dissolvido em 400 mL de metanol sob refluxo. A solução foi concentrada até 300 mL sob pressão reduzida, e agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A pasta fluida foi resfriada até 0 °C, e o sólido foi coletado. Rendimento: 27,60 g, 55,6%. MS: 888,3 (M+H)⁺, 885,8 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

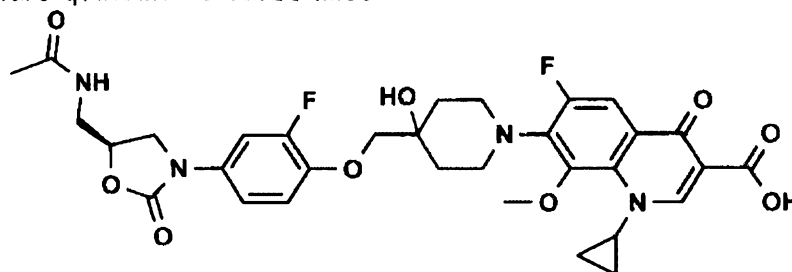
Exemplo 7: Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-fosfono-oxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico



27 g de ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-(bis-benzilóxi-fosforilóxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (PM: 886,85, 30,44 mmoles) foram colocados em suspensão em 600 mL de acetonitrila, e tratados com 53 mL de uma solução a 33% de ácido bromídrico anidro em ácido acético. A suspensão amarela foi diluída com 150 mL de ácido acético e aquecida até 45 °C. A reação foi monitorada por HPLC/MS, e completou-

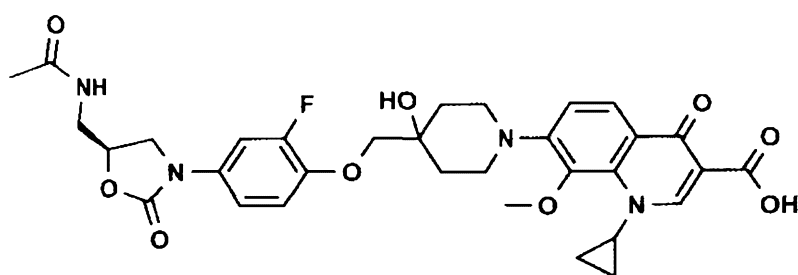
se depois de 3 horas. A suspensão pegajosa foi adicionada a 1,5 L de água sob agitação. Os cristais esbranquiçados foram coletados, lavados com 300 mL de água, 150 mL de etanol e 150 mL de éter. O sólido foi colocado em suspensão em 1,3 L de água e tratado com 35 mL (35 mmoles) de uma solução aquosa 1 M de hidróxido de sódio. O sólido foi dissolvido, e a solução castanho-amarelada foi tratada com 15 g de carvão ativado e filtrada. O filtrado foi extraído 3 vezes com 200 mL de uma mistura 95:5 de diclorometano:metanol. A camada aquosa foi tratada com 40 mL de uma solução 1 M de HCl e o produto foi cristalizado sob agitação. O sólido foi coletado e seco. Rendimento: 17,3 g, 80,4%. MS: 609,7 (M+H)⁺, 607,8 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Exemplo 8: Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico



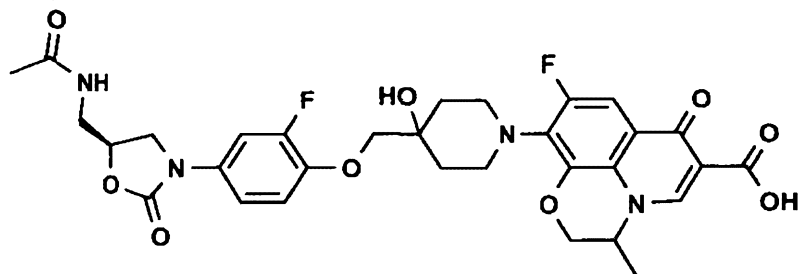
De uma forma análoga à do Exemplo 5, com 114 mg de N-[[[(5S)-3[3-flúor-4-(4-hidróxi-piperidin-4-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]]-acetamida. (PM: 381,40, 0,3 mmol), 127 mg de diacetil-borato de 1-ciclopropil-6,7-diflúor-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolina-carboxílico (Sakurai, Nobuhiro; Sano, Mitsuharu; Hirayama, Fumihito; Kuroda, Tsuyoshi; Uemori, Satoru; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(16):2185-2190 (1998)) (PM: 423,137, 0,3 mmol) e 38 mg de etil-diisopropilamina (PM: 129,25, 0,3 mmol) em 1 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 137 mg, 69,5 %. MS: 658,2 (M+H)⁺, 655,8 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Exemplo 9: Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolino-3-carboxílico



De forma análoga à do Exemplo 5, com 114 mg de N-[(5S)-3[3-fluor-4-(4-hidróxi-piperidin-4-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 381,40 0,3 mmol), 121 mg de 1-ciclopropil-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato/diacetato de boro (documento nº WO 03/032962) (PM: 405,15, 0,3 mmol) e 77 mg de etil-diisopropil-amina (PM: 129,25, 0,6 mmol) em 2 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 117 mg, 61,2%. MS: 639,8 (M+H)⁺, 637,5 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

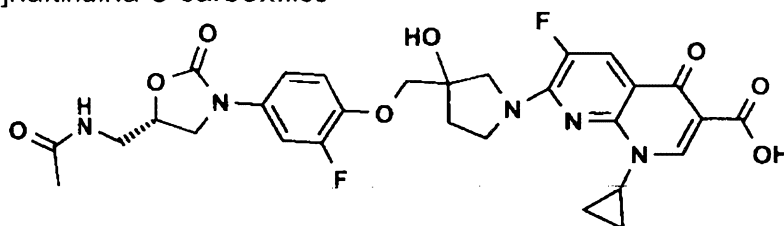
Exemplo 10: Ácido 9-(4-[4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluor-fenóxi-metil]-4-hidróxi-piperidin-1-il)-8-fluor-3-metil-6-oxo-2,3-diidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenaleno-5-carboxílico



Uma solução de 140 mg de ácido 9-10-difluor-2,3-diidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazino-6-carboxílico (PM: 281,22, 0,5 mmol), 191 mg de N-[(5S)-3[3-fluor-4-(4-hidróxi-piperidin-4-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 381,40, 0,5 mmol), e 129 mg de etil-diisopropil-amina (PM: 129,25, 1 mmol), foi agitada a 80 °C em 1 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona por 24 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol e tratado com 10 mL de uma solução 1,2 M de cloreto de hidrogênio anidro em metanol. O metanol foi evaporado e o resíduo foi digerido em acetato de etila. O sólido foi coletado e cristalizado duas vezes em uma mistura de diclorometano/etanol. Rendimento: 88 mg, 27%. MS: 643,7 (M+H)⁺, 641,5 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Exemplo 11: Ácido 7-(3-[4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-

2-fluor-fenóxi-metil}-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico



Etapa 1: Éster benzil de ácido 1-Oxa-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxilato:

Uma solução de éster benzil de ácido de 3-metileno-pirrolidino-1-carboxilato (documento nº WO 96/24593) em 5 mL de diclorometano foi tratada com 2,16 g de bicarbonato de sódio (PM: 84,01, 26,28 mmoles) e 2,47 g de ácido m-cloro-perbenzóico a 80% (PM: 172,57, 11,48 mmoles). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por três horas. A mistura da reação foi diluída com 20 mL de uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio e 45 mL de diclorometano. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 30 mL de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (acetato de etila:n-hexano 1:1), para produzir um sólido esbranquiçado. Rendimento: 440 mg, 57%. MS: 234,1(M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 2: Éster de benzil de ácido 3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-3-hidróxi-pirrolidina-1-carboxilato:

Uma solução de 420 mg de N-[(5S)-{3-(3-flúor-4-hidróxi-fenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 268,246, 1,56 mmol) em 2 mL de dimetilformamida foi tratada com 83 mg de hidreto de sódio. A suspensão foi agitada por uma hora à temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de 440 mg de éster de benzil de ácido éster de benzil de ácido 1-oxa-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxilato (PM: 233,26, 1,88 mmol) em 1 mL de DMF, e a mistura foi agitada a 70 °C por três horas. A dimetilformamida foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica (mistura 95:5 de diclorometano/metanol com 1% de amônia), para produzir um pó esbranquiçado. Rendimento: 630 mg, 80%. MS: 502,5 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

108
Etapa 3: N-((5S)-3-[3-flúor-4-(3-hidróxi-pirrolidin-3-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil)-acetamida:

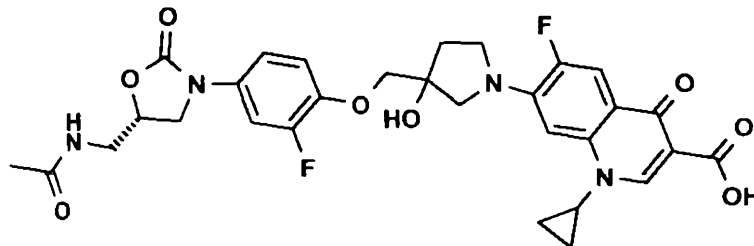
Uma suspensão de 660 mg de éster de benzil de ácido 3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-flúor-fenóxi-metil}-3-

- 5 hidróxi-pirrolidino-1-carboxilato (PM: 501,51, 1,31 mmol) e 20 mg de 10% de paládio sobre carvão ativado em 20 mL de uma mistura 1:1 de acetato de etila/metanol foi agitada por doze horas sob hidrogênio. O catalisador foi removido por filtração sobre um papel de filtro de fibra de vidro, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, para produzir um óleo incolor. Rendimen-
10 to: 400 mg, 83,2%. MS: 368,4 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 4: Ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico:

- De forma análoga à do Exemplo 1, Etapa 7, com 39 mg de ácido
15 7-cloro-1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-[1,8]naftiridino-3-carboxílico (PM: 282,66, 0,24 mmol), 99 mg de N-((5S)-3-[3-flúor-4-(3-hidróxi-pirrolidin-3-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil)-acetamida. (PM: 367,38, 0,24 mmol), 101 mg de trietil-amina (PM: 101,19, 1,0 mmol) e 80 mg de trimetil-cloro-silano (PM: 108,64, 0,75 mmol) em 2 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona.
20 Rendimento: 70 mg, 46%. MS: 614,7 (M+H)⁺, 612,7 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

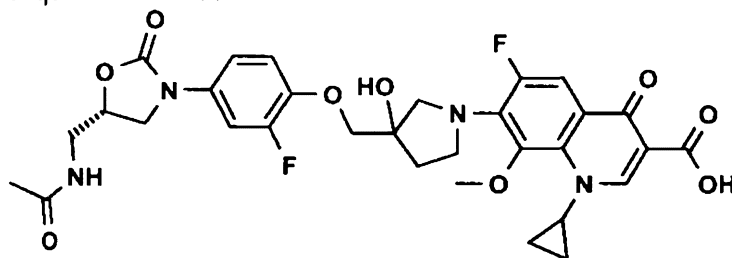
Exemplo 12: Ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico



- 25 De forma análoga à do Exemplo 5, com 106 mg N-((5S)-3-[3-flúor-4-(3-hidróxi-pirrolidin-3-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil)-acetamida (PM: 367,38, 0,29 mmol), 119 mg do complexo de ácido (7-cloro-

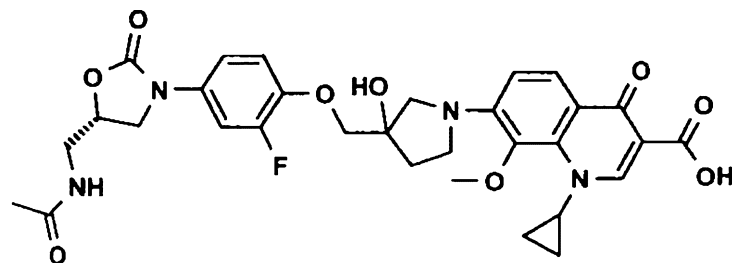
1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-3-quinolina-carboxílico/diacetato de boro (PM: 410,57, 0,29 mmol) e 75 mg de etil-diisopropil-amina (PM: 129,25, 0,58 mmol) em 2 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 19 mg, 11%. MS: 613,5 (M+H)⁺, 611,5 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

- 5 Exemplo 13: Ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico



- De forma análoga à do Exemplo 5, com 143 mg de N-[(5S)-3-[3-flúor-4-(3-hidróxi-pirrolidin-3-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 367,38, 0,39 mmol), 165 mg de ácido 1-ciclopropil-6,7-diflúor-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolina-carboxílico/borato de diacetila (PM: 423,137, 0,39 mmol) e 100 mg de etil-diisopropilamina (PM: 129,25, 0,78 mmol) em 2 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 143 mg, 57%. MS: 643,7 (M+H)⁺, 641,7 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

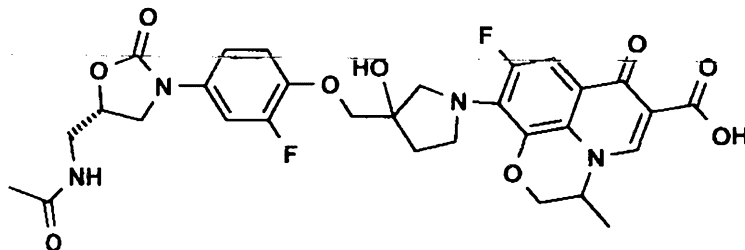
- 15 Exemplo 14: Ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico



- De forma análoga à do Exemplo 5, com 48 mg de N-[(5S)-3-[3-flúor-4-(3-hidróxi-pirrolidin-3-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 367,38, 0,13 mmol), 53 mg de 1-ciclopropil-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidroquinolino-3-carboxilato/diacetato de boro (PM: 405,15, 0,13 mmol) e 33 mg de etil-diisopropil-amina (PM: 129,25, 0,26 mmol) em 1 mL de N-

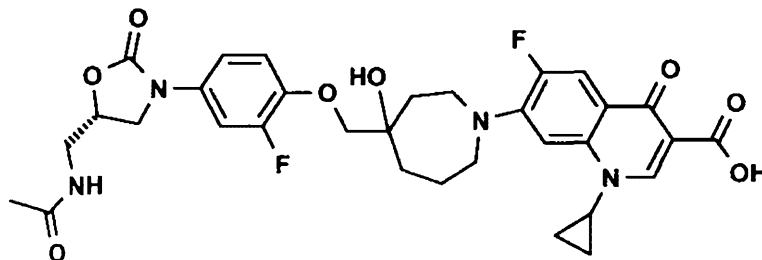
metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 41 mg, 50%. MS: 625,8 (M+H)⁺, 623,8 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

- Exemplo 15:** Ácido 9-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-8-flúor-3-metil-6-oxo-2,3-diidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenaleno-5-carboxílico



- De forma análoga à do Exemplo 10, com 110 mg de ácido 9,10-diflúor-2,3-diidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (PM: 281,22, 0,39 mmol), 143 mg de N-{(5S)-3-[3-flúor-4-(3-hidróxi-pirrolidin-3-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil}-acetamida. (PM: 367,38, 0,39 mmol), e 100 mg de etil-diisopropilamina (PM: 129,25, 0,78 mmol) em 2 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 103 mg, 42%. MS: 629,8 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

- Exemplo 16:** Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico



Etapa 1: Éster de ácido 4-Metileno-azepano-1-carboxilato de t-butila:

- Uma solução de 1g de brometo de metil-trifenil-fosfônio (PM: 357,22, 2,79 mmoles) em 20 mL de tetraidrofurano foi tratada a -78 °C com 1,22 mL de uma solução 2,3 M de n-butil-lítio em N-hexano (2,8 mmoles). A mistura reacional foi agitada a -78 °C por dez minutos, e depois a 0 °C por uma hora. A suspensão amarela foi resfriada até -78 °C e tratada com uma solução de 595 mg de 4-oxo-azepano-1-carboxilato de t-butila (documento nº WO 2000044376) (PM: 213,279, 2,78 mmoles) em 10 mL de tetraidrofu-

112

rano. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e meia. A mistura reacional foi interrompida rapidamente com 30 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e diluída com 30 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com 30 mL de água e 30 mL de salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica (ciclo-hexano:acetato de etila 1:1). Rendimento: 487 mg, 83%. NMR (CDCl₃): 1,35 ppm (s, 9 H, t-butila); 1,6 ppm (m, 2H, -CH₂-), 2,14 ppm (m, 2H), 2,33 ppm (m, 2H); 3,29 ppm (m, 4H, N-CH₂); 4,67 ppm (m, 2H, vinil-CH₂).

Etapa 2: Éster t-butil de ácido 1-Oxa-6-aza-espiro[2.6]nonano-6-carboxílico:

De forma análoga à do Exemplo 11, Etapa 1, com 4-metileno-azepano-1-carboxílico (PM: 211,307, 1,73 mmol), 1,16 g de bicarbonato de sódio (PM: 84,01, 13,8 mmoles) e 1,36 g de ácido m-cloro-perbenzóico a 80% (PM: 172,57, 6,05 mmoles) em 5 mL de diclorometano. Rendimento: 250 mg, 63%. MS: 228,8 (M+H)⁺, 127,8 (M-(CH₃)₃COCO) método ESI⁺.

Etapa 3: Éster t-butil de ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-azepano-1-carboxílico:

De forma análoga à do Exemplo 1, Etapa 5, com 247 mg de éster t-butil de ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.6]nonano-6-carboxilato de t-butila. (PM: 227,31, 1,08 mmol), 296 mg de N-[(5S)-{3-(3-flúor-4-hidróxi-fenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 268,246, 80 mmoles) e 228 mg de carbonato de potássio (PM: 138,20, 1,65 mmol) em 150 mL de dimetilformamida. Rendimento: 334 mg, 62%. MS: 496,8 (M+H)⁺, 440,8 (M-C(CH₃)₃+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 4: N-[(5S)-3-[3-Flúor-4-(4-hidróxi-azepan-4-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida:

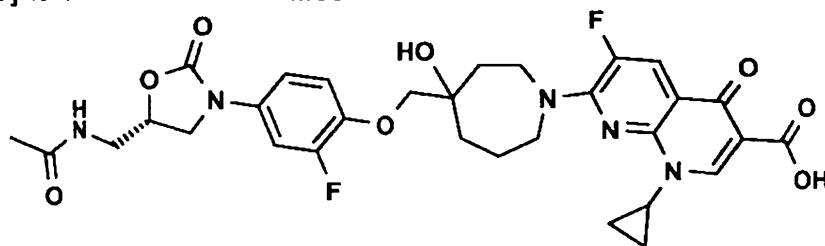
Uma solução de 334 mg de éster t-butil de ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-azepano-1-carboxílico (PM: 495,55, 0,674 mmol) em 3 mL de uma solução 1,25 M de cloreto de hidrogênio anidro em metanol foi agitada a 35 °C por quatro horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi

dissolvido em 4 mL de água e a camada aquosa foi neutralizada até pH 7 com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A água foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em 30 mL de uma mistura 9:1 de diclorometano:metanol. Os sais insolúveis foram removidos por filtração e o filtrado foi evaporado até secar, para produzir um sólido esbranquiçado. Rendimento 266 mg, quantitativo. MS: 395,8 (M+H)⁺, 440,6 (M+HCOO)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Etapa 5: Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico:

De forma análoga à do Exemplo 5, com 150 mg de N-[(5S)-3-[3-flúor-4-(4-hidróxi-azepan-4-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 395,43) e 98 mg de etil-diisopropil-amina (PM: 129,25, 0,758 mmol), 163 mg do complexo de ácido (7-cloro-1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-3-quinolina-carboxílico/diacetato de boro (PM: 410,57, 0,397 mmol) em 2 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 70 mg, 28,8%. MS: 641,7 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Exemplo 17: Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-hidróxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridino-3-carboxílico

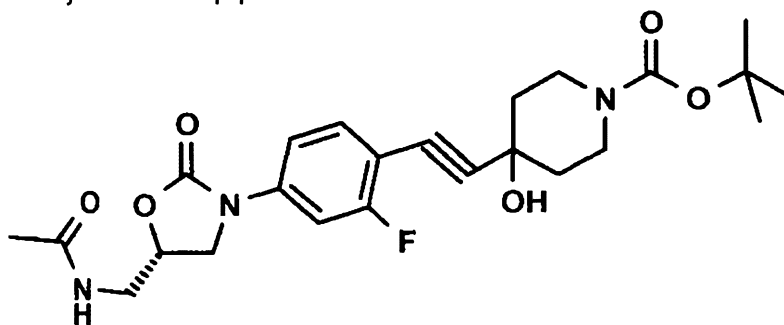


De forma análoga à do Exemplo 1, Etapa 7, com 98 mg de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (PM: 282,66, 0,348 mmol), 138 mg de N-[(5S)-3-[3-flúor-4-(4-hidróxi-azepan-4-il-metóxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 395,43, 0,348 mmol), 140 mg de trietilamina (PM: 101,19, 1,39 mmol) e 113 mg de trimetil-cloro-silano (PM: 108,64, 1,04 mmol) em 1 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimento: 150 mg, 77%. MS: 642,7 (M+H)⁺, 640,7 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Exemplo 18: sal sódico do ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi-metil}-4-fosfono-oxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico

183 g do composto do Exemplo 7 foram dissolvidos em 400 mL de DMSO anidro à temperatura ambiente. Depois, a solução foi tratada com 60 g de Tera de Füller e removida por filtração. O sólido remanescente foi lavado com 50 mL de DMSO anidro. Os filtrados combinados foram misturados com outros 50 mL de DMSO anidro e 2.000 mL de acetona anidra, sob nitrogênio. A esta solução adicionou-se uma solução de 47,1 g de 2-etilhexanoato de sódio (97% em acetato de etila, isto é, 250 mL), em gotas, à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi então agitada por 1 h, e em seguida, adicionou-se 2.750 mL de acetato de etila à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada por mais uma hora, e os cristais resultantes foram coletados por filtração, lavando o sólido com acetato de etila (10 x 500 mL), para remover o DMSO, e depois secados sob vácuo. Caso ainda houvesse alguma quantidade de DMSO e/ou acetato de etila remanescente, então o sólido era transformado em pasta fluida com acetona:água (99:1) por 24 h. A mistura foi então filtrada, lavada com acetona:água (99:1) (2 x 500 mL) e depois deixada secar por sucção sobre o filtro por 12 h. O sólido foi então secado sob vácuo. Rendimento: 90%.

Exemplo 19: Formação de construção de blocos por intermédio de uma reação de Sonogashira-4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil-etinil}-4-hidróxi-piperidina-1-carboxilato de t-butila.



Etapa 1: Éster benzil de ácido (4-Bromo-3-flúor-fenil)-carbamato

Adicionou-se hidrogênio carbonato de sódio (27,63 g, 0,329 mol, 1,25 eq) e uma solução saturada de hidrogênio carbonato de sódio (333 mL)

a uma solução de 4-bromo-3-flúor-anilina (50,0 g, 0,263 mol, 1 eq) em acetona (660 ml), sob agitação. A mistura resultante foi resfriada até 15 °C, e adicionou-se gradualmente cloro-formiato de benzila (39 ml, 0,276 mol, 1,05 eq), tomando cuidado para que a temperatura da reação não exceda 22 °C.

- 5 A mistura foi agitada por mais 90 min à temperatura ambiente, e a acetona foi removida sob vácuo. A camada aquosa foi então extraída com acetato de etila (3 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, e secada com MgSO₄. Depois da filtração, o solvente foi removido, e adicionou-se n-hexano. A mistura
- 10 foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente, os cristais foram removidos por filtração e lavados com hexano, para dar a primeira parcela de um sólido. O filtrado foi evaporado, e o sólido foi misturado com heptano a 0 °C e agitado durante 30 min. O produto foi filtrado novamente, para dar a segunda parcela do sólido. As duas parcelas foram então combinadas, para
- 15 dar o produto (85,3 g, quantitativo), como um sólido.

Etapa 2: (5R) 3-(4-Bromo-3-flúor-fenil)-5-hidróxi-metil-oxazolidin-2-ona

- Butil-lítio (2,3 M em n-hexanos, 118,3 mL, 0,272 mol, 1,06 eq) foi adicionado, a -30 °C, a t-butanol anidro (25,0 g, 0,53 mol, 2,07 eq) em THF anidro (170 ml), sob nitrogênio. A mistura foi agitada por 30 min a -30°C, e
- 20 foi depois deixada aquecer lentamente até 0 °C. Depois de 30 min a 0 °C, o éster benzil de ácido (4-bromo-3-flúor-fenil)-carbamato de benzila (83 g, 0,256 mol, 1 eq) foi adicionado em parcelas, mantendo a temperatura fria, e a mistura foi agitada por mais 30 min a 0 °C. A esta mistura gelada adicionou-se butirato de R(-)-glicidila (39,7 mL, 0,288 mol, 1,12 eq) e a mistura foi
- 25 deixada atingir gradualmente a temperatura ambiente. A mistura foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio, e a fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto foi obtido depois da recristalização do produto bruto com acetato de etila, para dar (64,1 g, 86.4%).

- Etapa 3: Metanossulfonato de 3-(4-bromo-3-flúor-fenil)-2-oxo-oxazolidin-
- 30 (5R)-il-metila

Adicionou-se cloreto de metanossulfonila (27,4 ml, 0,354 mol, 1,9 eq) a uma solução gelada da (5R)-3-(4-bromo-3-flúor-fenil)-5-hidróxi-

metil-oxazolidin-2-ona (54,0 g, 0,186 mol, 1 eq) e trietilamina (51,8 ml, 0,372 mol, 2 eq) em DCM anidro (420 ml) a 0 °C. A solução resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente, e depois agitada durante 3 horas. A mistura foi então lavada com solução de hidrogênio carbonato de sódio a 10%, dando um precipitado. O sólido foi filtrado, lavado com DCM, e o filtrado e as lavagens foram secadas com MgSO₄. Depois de filtrar, o solvente foi removido, e o sólido resultante foi transformado em pasta fluida com dietiléter. O sólido foi então filtrado, lavado com dietiléter gelado e secado, para dar o produto (68,5 g, quantitativo).

10 Etapa 4: (5R)- Azidometil-3-(4-bromo-3-flúor-fenil) oxazolidin-2-ona

Uma suspensão do metanossulfonato de éster de ácido 3-(4-bromo-3-flúor-fenil)-2-oxo-oxazolidin-(5R)-il-metila (68,5 g, 0,186 mol, 1 eq), iodeto de tetrabutyl-amônio (0,686 g, 0,00186 mol, 0.01 eq) e azida de sódio (24,57 g, 0,378 mol, 2,03 eq) em DMF anidra (500 mL), foi agitada a 80 °C sob nitrogênio durante a noite inteira. A reação foi resfriada, a DMF foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água e solução saturada de cloreto de sódio, e secado com MgSO₄. Depois de filtrar, o filtrado foi evaporado, para dar o produto (58,6 g, quantitativo) como um sólido branco.

20 Etapa 5: (5R)- Amino-metil-3-(4-bromo-3-flúor-fenil)-oxazolidin-2-ona

Uma mistura da (5R)-azidometil-3-(4-bromo-3-flúor-fenil) oxazolidin-2-ona (10,5 g, 33,3 mmoles, 1 eq), trifenil-fosfina (12,6 g, 48 mmoles, 1,44 eq) e água (7,8 mL, 433 mmoles, 13 eq) em THF (180 mL), foi agitada a 80 °C. Depois de terminada a reação, ela foi resfriada, e depois os solventes foram removidos sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia (primeiro, com acetato de etila para remover os derivados de trifenil-fosfina, e depois, com diclorometano:metanol 9:1), para dar o produto (9,63 g, quantitativo), como um sólido branco.

25 Etapa 6: (5S)-N-[(4-bromo-3-flúor-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida

30 À (5R)- amino-metil-3-(4-bromo-3-flúor-fenil)-oxazolidin-2-ona (9,63 g, 33,3 mmoles, 1 eq) adicionou-se ácido acético (9 mL, 156 mmoles, 4,68 eq) e anidrido acético (9 mL, 95,3 mmoles, 2,86 eq). A suspensão foi

agitada à temperatura ambiente por 1 h, e depois o solvente foi removido sob alto vácuo, para dar o produto (11,03 g, quantitativo), como um sólido bege.

Etapas 7: Éster t-butila 4-oxo-piperidina-1-carboxílico de t-butila

- 5 Uma solução de BOC₂O (6,02 g, 27,6 mmoles, 1,1 eq) em dioxano (25 mL) foi adicionada ao cloridrato de 4-piperidona hidratado (3,9 g, 25,4 mmoles, 1 eq) em água:dioxano (50 mL, 1:1). A reação foi exotérmica durante a adição, e depois de terminada a adição, a reação foi agitada por 4 h à temperatura ambiente. O dioxano foi evaporado e o resíduo resultante foi
- 10 extraído com acetato de etila e depois secado sobre MgSO₄. Depois de filtrar, o filtrado foi evaporado para dar o produto (5,06 g, quantitativo), como um sólido branco.

Etapas 8: Éster t-butila 4-Hidróxi-4-trimetil-silanil-etinil-piperidina-1-carboxilato.

- 15 Adicionou-se n-butil-lítio (solução 2,3 M em n-hexanos, 16,0 mL, 36,8 mmoles, 1,1 eq) a uma solução de TMS-alquina (6,03 mL, 42,4 mmoles, 1,26 eq) em THF (124 mL) a -78 °C sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a -78 °C por mais 30 min, e depois adicionou-se uma solução de 4-oxo-piperidino-1-carboxilato de t-butila (6,7 g, 33,6 mmoles, 1 eq) em THF
- 20 (30 mL) a -78 °C. A mistura reativa foi agitada por 15 min a -78°C, e depois deixada aquecer gradualmente até a temperatura ambiente. Depois de 30 min, a adição de sulfato ácido de sódio a 10% interrompeu rapidamente a reação. As duas fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram
- 25 lavadas com salmoura e secadas com sulfato de magnésio. Depois de concentrar, o resíduo amarelo-pálido (7 g, 70%) demonstrou ser puro o suficiente para ser usado sem purificação adicional.

Etapas 9: Éster butila 4-etinil-4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico

- 30 Uma mistura do éster t-butil de ácido 4-hidróxi-4-trimetil-silanil-etinil-piperidino-1-carboxílico (7 g, 23,5 mmoles, 1 eq) e carbonato de potássio (1,0 g, 7,25 mmoles, 0,3 eq) em MeOH (30 mL) foi agitada por 6 h à temperatura ambiente. Depois disso, o solvente foi removido sob pressão redu-

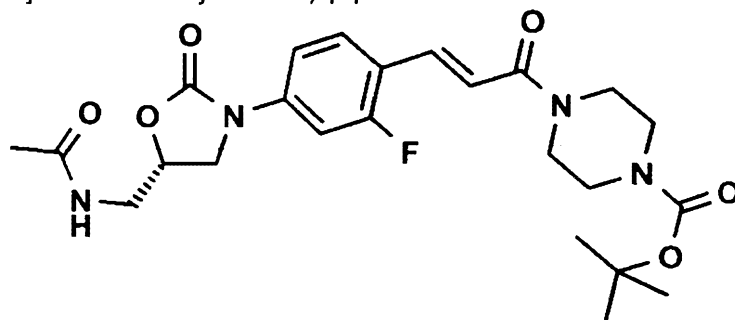
113

zida, e o resíduo foi colocado em suspensão em dietiléter. A suspensão foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio e água, e secada sobre MgSO_4 . Depois de filtrar, o filtrado foi evaporado, para dar o produto (4,5 g, 86%), como um sólido branco.

5 **Etapa 10:** Éster t-butil de ácido 4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil-etinil}-4-hidróxi-piperidino-1-carboxílico

$\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$ (297 mg, 0,422 mmol, 0,1 eq) e 148 mg de iodeto de cobre (I) (160 mg, 0,78 mmol, 0,2 eq) foram agitados à temperatura ambiente, sob argônio. Depois, adicionou-se (5S)-N-[(4-bromo-3-flúor-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (1,40 g, 4,22 mmoles, 1 eq), éster t-butil de ácido 4-etinil-4-hidróxi-piperidino-1-carboxílico (1,24 g, 5,5 mmoles, 1,3 eq) em DMF anidra (20 mL) e diisopropilamina (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Como a reação não iniciou, a mistura foi aquecida até 50 °C durante uma noite, sob agitação. Adicionou-se água e dietiléter, as duas camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída novamente com dietiléter. Os extratos orgânicos combinados foram então lavados com solução saturada de cloreto de sódio, e secadas com MgSO_4 . Depois de filtrar, o filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia (primeiro, com acetato de etila, para eliminar os resíduos de trifetil-fosfina, e depois com diclorometano/MeOH), para dar o produto (1,55 g, 77%), como um sólido cinza.

Exemplo 20: Formação de construção de blocos por intermédio de uma reação de Heck – éster t-butil de ácido 4-(3-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil}-acrilóil)-piperazino-1-carboxílico de t-butila



25 **Etapa 1:** Éster t-butil de ácido piperazina-1-carboxílico

Uma solução de 24 g de dicarbonato de di-t-butila (24 g, 0,11

mol, 1 eq) em 200 mL de diclorometano (200 mL) foi adicionada a uma solução de 20 g de piperazina (20 g, 0,23 mol, 2 eq) em diclorometano (800 mL), sob agitação, à temperatura ambiente. A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, e a mistura foi então filtrada, e o filtrado foi evaporado. Depois, adicionou-se dietiléter ao resíduo, e a mistura foi filtrada novamente, e adicionou-se n-heptano ao filtrado. A suspensão foi filtrada novamente, e o filtrado foi evaporado, para dar o produto (19 g, 43,9%), como um sólido branco.

Etapa 2: Éster t-butil de ácido 4-acriloil-piperazina-1-carboxílico

- 10 Adicionou-se cloreto de acrilóila (0,8 mL, 9,8 mmoles, 1 eq), em gotas, a uma solução gelada de éster t-butil de ácido piperazin-1-carboxílico (2 g, 9,8 mmoles, 1 eq) e trietil-amine (1,4 mL, 9,8 mmoles, 1 eq) em diclorometano (50 mL) a 0 °C, sob agitação. A mistura foi então agitada e deixada atingir a temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se solução 1
- 15 M de ácido clorídrico (50 mL) à mistura, e as duas camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de hidrogênio carbonato de sódio (2 x 50 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), e secada sobre MgSO₄. Depois da filtração, o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia (acetato de etila:n-hexano 1:1), para
- 20 dar o produto (1,26 g, 49%), como um sólido branco.

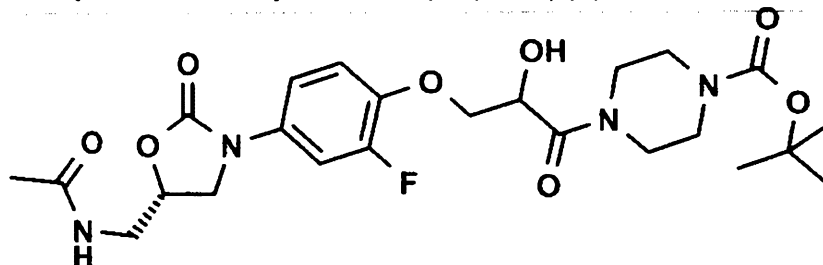
Etapa 3: Éster t-butil de ácido 4-(3-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil}-acriloil)-piperazina-1-carboxílico

- (5S)-N-[(4-bromo-3-flúor-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (1,998 g, 6,0 mmoles, 1 eq), éster t-butil de ácido 4-acriloil-
- 25 piperazina-1-carboxílico (1,6 g, 6,6 mmoles, 1,1 eq) de trifetil-fosfina (105 mg, 0,4 mmol, 0,067 eq), acetato de paládio (II) (134 mg, 0,6 mmol, 0,1 eq), diisopropiletilamina (10 mL), carbonato de potássio (829 mg, 6 mmoles, 1 eq) em DMF (15 mL), foram agitados a 140 °C durante 4 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com água,
- 30 secado com MgSO₄ e evaporado novamente. O resíduo foi purificado por cromatografia (primeiramente com acetato de etila, para eliminar os resíduos de trifetil-fosfina, e depois com diclorometano/MeOH), para dar o produto

(1,3 g, 46%), como um sólido cinza.

Exemplo 21: Formação de construção de blocos por intermédio da abertura de anéis epóxido com um fenol-

5 Éster t-butil de ácido 4-(3-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi}-2-hidróxi-propionil)-piperazina-1-carboxílico



Etapa 1: Éster t-butil de ácido 4-oxirano-carbonil-piperazina-1-carboxílico

Uma solução de hidroperóxido de t-butila anidro (5,5 M em nonano, 2,07 mL, 11,38 mmoles, 1,5 eq) foi adicionada a THF anidro (50 mL), a -78 °C sob argônio. À solução resultante, a -78 °C, adicionou-se butil-lítio (solução 2,3 M em n-hexano, 3,36 mL, 8,4 mmoles, 1,1 eq), e a solução foi agitada por mais 5 min nesta temperatura. Depois, adicionou-se uma solução de 4-acrilóil-piperazino-1-carboxilato de t-butila (1,96 g, 7,64 mmoles, 1 eq) em THF anidro (20 mL), em gotas, a -78 °C. A mistura resultante foi então deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada por mais 16 h. Adicionou-se, então, à mistura sulfito de sódio (1,5 g, 12 mmoles, 1,55 eq), e esta mistura foi então agitada por 15 min. A mistura foi então diluída com dietiléter (50mL), filterada através de Celite, e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia (acetato de etila:n-hexano 4:1), para dar o produto (0,39 g, 19%), como um sólido branco.

20 Etapa 2: 4-(3-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi}-2-hidróxi-propionil)-piperazino-1-carboxilato de t-butila

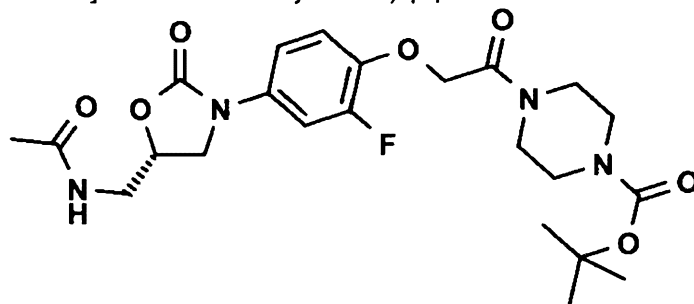
O éster t-butil de ácido 4-oxirano-carbonil-piperazina-1-carboxílico (0,1 g, 0,39 mmol, 1 eq) foi adicionado a uma solução de N-[(5S)-{3-(3-flúor-4-hidróxi-fenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (Etapa 4, Exemplo 1) (0,104 g, 0,39 mmol, 1 eq) e K₂CO₃ (0,081 g, 0,585 mmol, 1,5 eq) em DMF (2 mL), sob agitação. A mistura foi aquecida até 80 °C e depois agitada por 4 horas. Este material foi então resfriado até a temperatura am-

121

biente, e depois adicionou-se uma mistura de diclorometano:metanol (10 mL, 9:1). A camada orgânica foi então lavada com água (2 x 10 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio, e depois secada com MgSO_4 . Este material foi depois filtrado, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por

5 cromatografia (diclorometano:metanol 9:1), para dar o produto (0,08 g, 39%), como um sólido branco.

Exemplo 22: Formação de construção de blocos por intermédio de alquilação de um grupo fenol éster t-butil de ácido 4-(2-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi}-acetil)-piperazina-1-carboxílico



10 Etapa 1: Éster t-butil de ácido 4-(2-bromo-acetil)-piperazina-1-carboxílico

Adicionou-se brometo de bromo-acetila (4,86 mL, 21,47 mmoles, 1 eq), em gotas, a uma mistura gelada do éster t-butil de ácido piperazina-1-carboxílico (4,0 g, 21,47 mmoles, 1 eq) e diisopropil-etil-amina (12,05 g, 92,5 mmoles, 4,3 eq) em diclorometano (108 mL). A mistura resultante foi lavada

15 com água (2 x 50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), e secada sobre MgSO_4 . Depois da filtração, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia (acetato de etila:n-hexano 1:1), para dar o produto (2,72 g, 41%), como um óleo laranja.

Etapa 2: Éster t-butil de ácido 4-(2-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi}-acetil)-piperazina-1-carboxílico

20

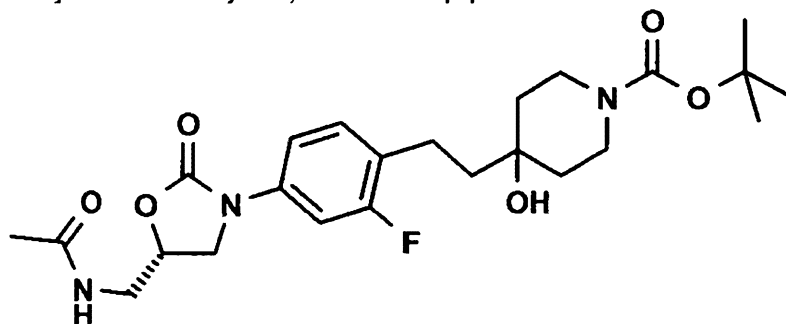
O éster t-butil de ácido 4-(2-bromo-acetil)-piperazina-1-carboxílico (2,0 g, 6,5 mmoles, 1 eq) foi adicionado a uma solução de N-[(5S)-{3-(3-flúor-4-hidróxi-fenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (Etapa 4, Exemplo 1) (1,75 g, 6,5 mmoles, 1 eq) e carbonato de potássio (1,138 g, 9,75 mmoles, 1,5 eq) em DMF (32 mL), sob agitação. A mistura resultante foi

25 aquecida até 80 °C e agitada por 30 min, e depois resfriada, e adicionou-se

diclorometano:metanol (100 mL, 9:1). A camada orgânica foi então lavada com água (2 x 10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio, e depois, secada sobre MgSO_4 . Este material foi então filtrado, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia (diclorometano:metanol 9:1), para dar o produto (1,72 g, 55%), como um sólido marrom.

Exemplo 23: Formação de construção de blocos por intermédio da redução de ligações triplas

Éster t-butil de ácido 4-(2-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil}-etil)-4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico



10 10% de Pd sobre carvão (100 mg) foi adicionado a uma solução do éster t-butil de ácido 4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil-etinil}-4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico de t-butila (Exemplo 19) (0,95 g, 2 mmoles, 1 eq) em metanol/acetato de etila (20 mL 1/1), sob agitação. A mistura foi então hidrogenada usando um balão de hidrogênio. Quando a reação se completou, o 10% de Pd/C foi então removido por filtração

15 sobre Celite, e sólido foi então lavado com metanol:acetato de etila (2 x 10 mL, 1:1). O filtrado e as lavagens foram evaporados para dar um sólido branco (0,96 g, quantitativo) que demonstrou ser suficientemente puro para ser usado sem purificação adicional.

20 Procedimento Genérico para a Remoção dos Grupos Protetores de t-butila

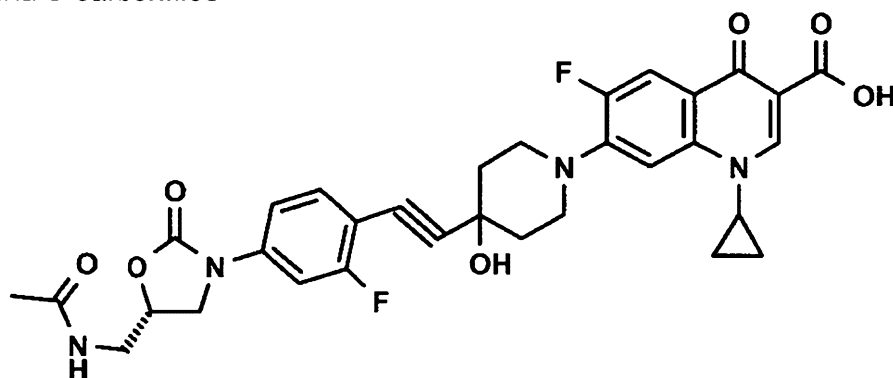
Cloreto de hidrogênio (solução 1,25 M em metanol, 4,0 eq) foi adicionado à amina (1 eq) à temperatura ambiente. A mistura é agitada à temperatura ambiente ou aquecida a 40 °C até acabar, resfriada e depois o

25 pH foi ajustado para pH 10, usando solução saturada de hidrogênio carbonato de sódio. A mistura resultante foi evaporada e dissolvida novamente com

123

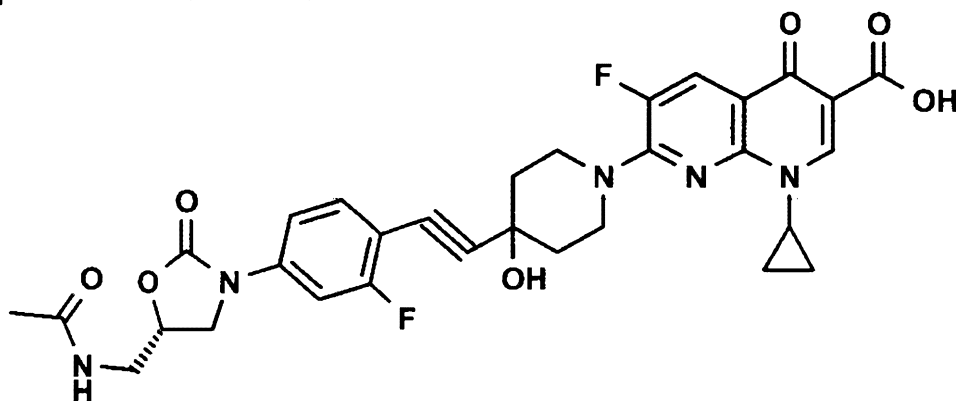
diclorometano:metanol 9:1. O frasco que contém a mistura foi então colocado em um banho de ultra-som, passando pelo tratamento com ultra-som por 5 min, e depois a mistura foi filtrada. O filtrado foi então evaporado, para dar o produto que foi então usado sem purificação adicional, para acoplar-se as porções quinolona.

Exemplo 24: Ácido 7-(4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil-etinil}-4-hidróxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico



Este material foi preparado usando o método genérico de desproteção para o éster t-butilíco acima, para dar a amina. A amina resultante foi então acoplada à quinolona requerida, usando o método descrito no Exemplo 5. Isso deu o produto necessário com 8% de rendimento em duas etapas.

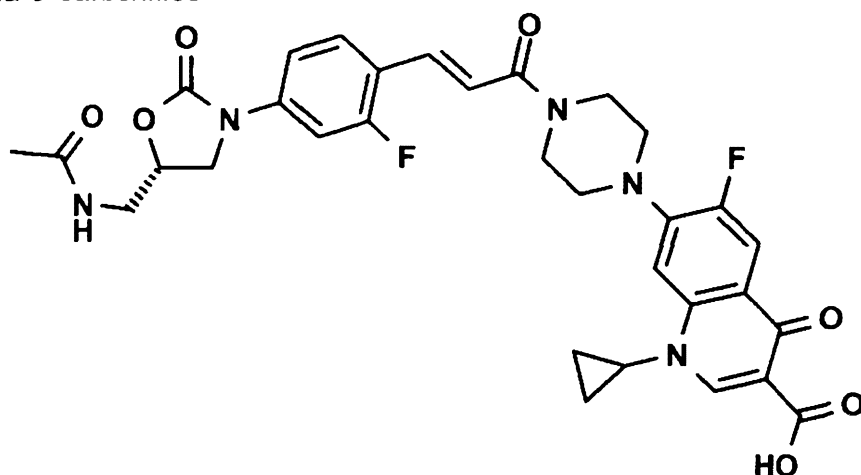
Exemplo 25: Ácido 7-(4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil-etinil}-4-hidróxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico



Este material foi preparado usando o método genérico de des-

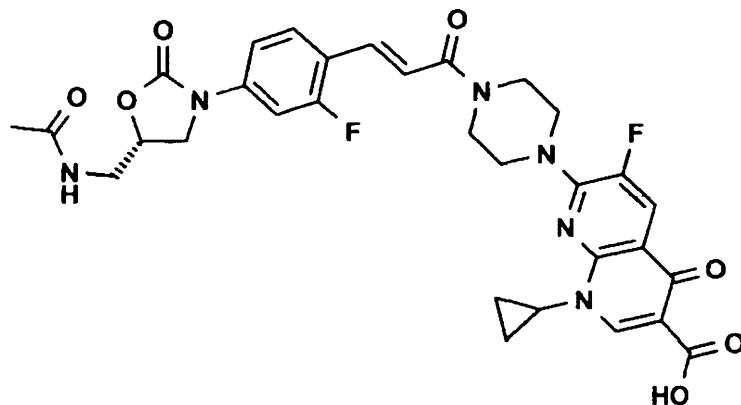
proteção para o éster t-butilico acima, para dar a amina. A amina resultante foi então acoplada à quinolina requerida, usando o método descrito no Exemplo 1 - Etapa 7. Isso deu o produto requerido com 15% de rendimento em duas etapas.

- 5 Exemplo 26: Ácido 7-[4-(3-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil}-acrilóil)-piperazin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-didro-quinolina-3-carboxílico



- 10 Este material foi preparado usando o método genérico de desproteção para o éster t-butilico acima, para dar a amina. A amina resultante foi então acoplada à quinolina requerida, usando o método descrito no Exemplo 5. Isso deu o produto requerido com 15% de rendimento em duas etapas.

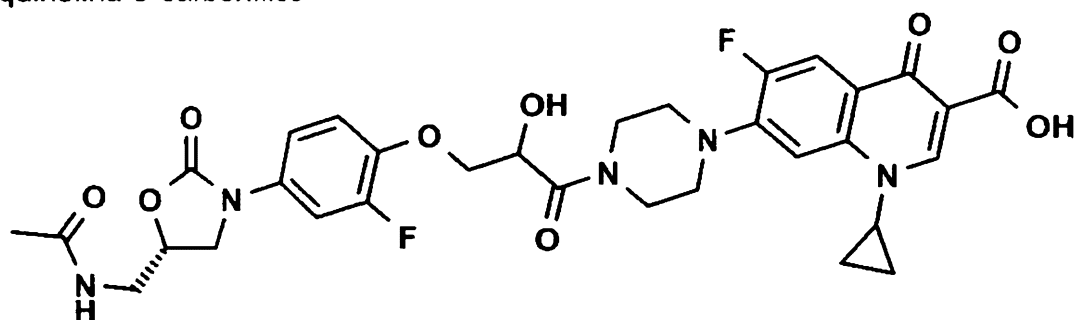
- 15 Exemplo 27: Ácido 7-[4-(3-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil}-acrilóil)-piperazin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-didro-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico



Este material foi preparado usando o método genérico de des-

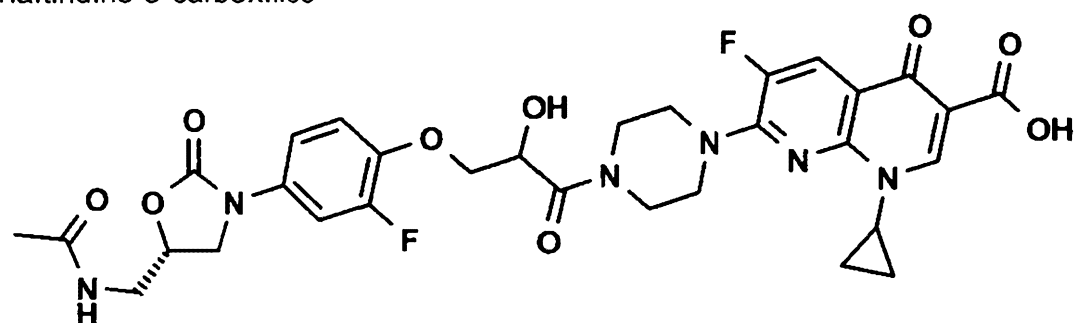
proteção para o éster t-butilico acima, para dar a amina. A amina resultante foi então acoplada à quinolina requerida, usando o método descrito no Exemplo 1 - Etapa 7. Isso deu o produto requerido com 11% de rendimento em duas etapas.

- 5 **Exemplo 28:** Ácido 7-[4-(3-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi}-2-hidróxi-propionil)]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico



- Este material foi preparado usando o método genérico de desproteção para o éster t-butilico acima, para dar a amina. A amina resultante foi então acoplada à quinolina requerida, usando o método descrito no Exemplo 5. Isso deu o produto requerido com 5% de rendimento em duas etapas.

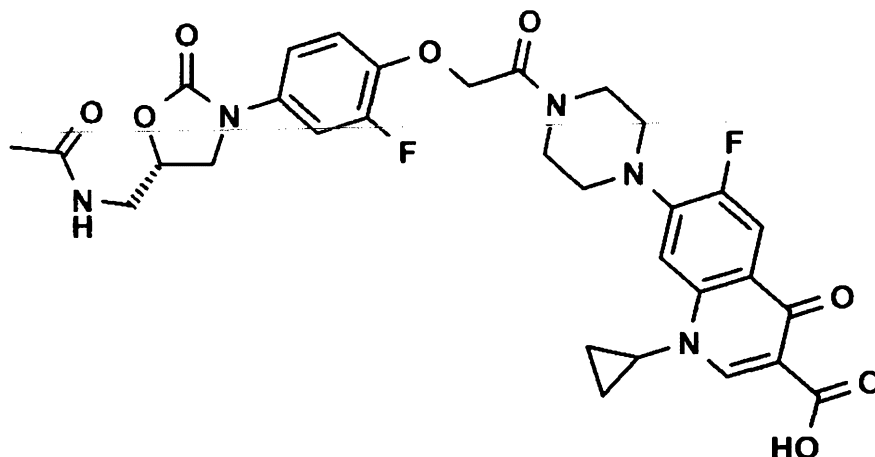
- 10 **Exemplo 29:** Ácido 7-[4-(3-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi}-2-hidróxi-propionyl)]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]-naftiridino-3-carboxílico



- Este material foi preparado usando o método genérico de desproteção para o éster t-butilico acima, para dar a amina. A amina resultante foi então acoplada à quinolina requerida, usando o método descrito no Exemplo 1 - Etapa 7. Isso deu o produto requerido com 4% de rendimento em duas etapas.

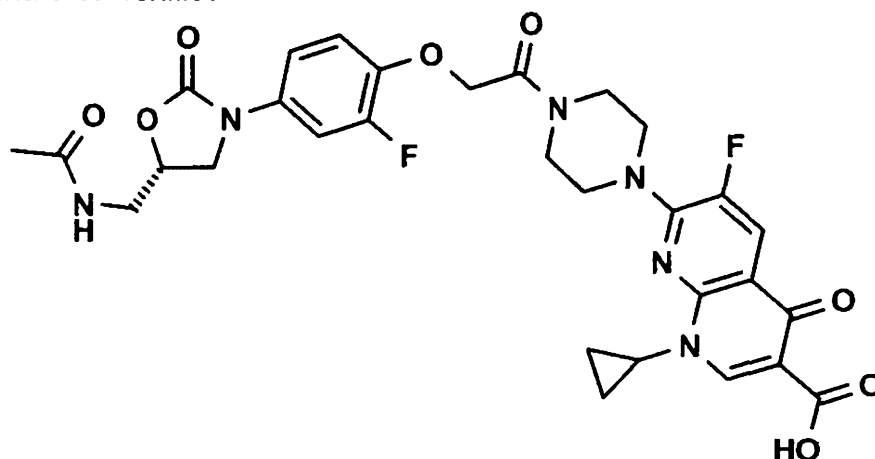
176

Exemplo 30: Ácido 7-[4-(2-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi}-acetil)-piperazin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolino-3-carboxílico



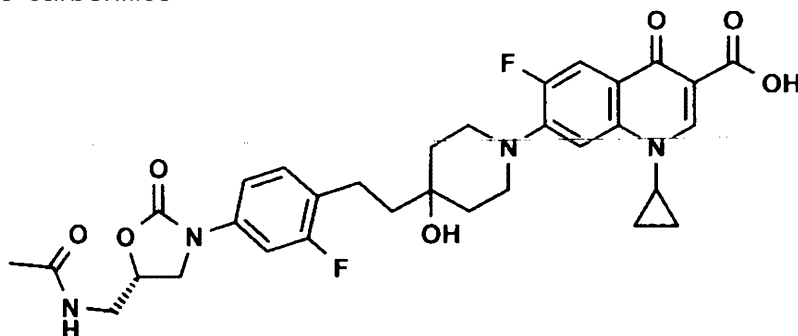
5 Este material foi preparado usando o método genérico de desproteção para o éster t-butilico, para dar a amina. A amina resultante foi então acoplada à quinolina requerida usando o método descrito no Exemplo 5. Isso deu o produto requerido com 20% de rendimento em duas etapas.

Exemplo 31: Ácido 7-[4-(2-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenóxi}-acetil)-piperazin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-[1,8]-
10 naftiridina-3-carboxílico



15 Este material foi preparado usando o método genérico de desproteção para o éster t-butilico acima, para dar a amina. A amina resultante foi então acoplada à quinolina requerida, usando o método descrito no Exemplo 1 - Etapa 7. Isto deu o produto requerido com 18% de rendimento em duas etapas.

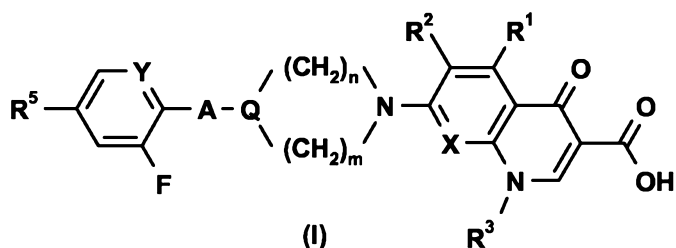
Exemplo 32: Ácido 7-[4-(2-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-flúor-fenil}-etil)-4-hidróxi-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-diidro-quinolino-3-carboxílico



- 5 Este material foi preparado usando o método genérico de desproteção para o éster t-butílico acima, para dar a amina. A amina resultante foi então acoplada à quinolina requerida, usando o método descrito no Exemplo 5. Isto deu o produto requerido com 10% de rendimento em duas etapas.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam a fórmula (I)



na qual

5 A é um grupo de
fórmula -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -SCH₂-, -SCH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-
, -CH(OH)CH(OH)- ou -CH(NH₂)CH(OH)- ;

Q é CR⁴;

X e CR⁷ ou N;

10 Y é CR⁶ ou N;

n é 1, 2 ou 3;

m é 1, 2 ou 3;

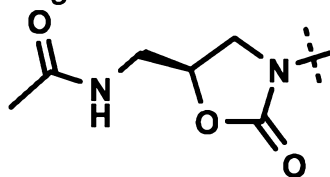
R¹ é H;

R² é H, F ou Cl;

15 R³ é um grupo etila, 2-propila, C₃-C₆ cicloalquila, fenila ou piridila,
todos os quais podem ser substituídos com um, dois, três ou mais átomos de
flúor ou grupos amino;

20 R⁴ é hidróxi ou um grupo da fórmula OSO₃H, OPO₃H₂,
OCH₂OPO₃H₂, OCOCH₂CH₂COOH, ou um éster de um ácido graxo de
ocorrência natural, ou um derivado do mesmo ;

R⁵ apresenta a seguinte estrutura:



R⁶ é H, F, Cl ou OMe;

25 R⁷ é H, F, Cl ou um grupo metóxi, que pode ser substituído com
um, dois ou três átomos de flúor, ou

R^3 e R^7 juntos formam uma ponte da fórmula $-O-CH_2-N(Me)-$ ou $-O-CH_2-CH(Me)-$;

ou um sal ou formulação farmacologicamente aceitável dos mesmos.

5 2. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R^2 é F ou H.

3. Compostos, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que R^3 é um grupo ciclopropila.

10 4. Compostos, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que R^7 e R^3 , juntos, formam uma ponte da fórmula $-O-CH_2-N(Me)-$ ou $-O-CH_2-CH(Me)-$, sendo que a estereoquímica no centro quiral é uma que provê a configuração (S) no composto final.

5. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizados pelo fato de que X é N ou CH.

15 6. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizados pelo fato de que Y é CH ou N.

7. Sal monossódico, dissódico ou trissódico, caracterizado pelo fato de que é de um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou misturas deles, especialmente um sal
20 monossódico, dissódico ou trissódico de um composto da fórmula (I), na qual R^4 é OPO_3H_2 ou OSO_3H ou misturas deles.

8. Composições farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de que contêm um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e opcionalmente veículos e/ou adjuvantes e/ou diluentes.

25 9. Pró-fármacos, caracterizados pelo fato de que contêm um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e pelo menos um grupo protetor farmacologicamente aceitável.

30 10. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 8, ou de um pró-fármaco, como definido na reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de medicamentos para tratamento de infecções bacterianas.