



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712535-6 A2**

(22) Data de Depósito: 08/05/2007
(43) Data da Publicação: 04/09/2012
(RPI 2174)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/675
A61K 31/435

(54) **Título:** PIPERIDINO FENILOXAZOLIDINONAS
SUBSTITUÍDAS

(30) **Prioridade Unionista:** 09/05/2006 IN 719/MUM/2006

(73) **Titular(es):** Wockhardt Limited

(72) **Inventor(es):** Mahesh Phansalkar, Mahesh Vithalbhay Patel,
Milind Dattatraya Sindkhedkar, Prasad Keshav Deshpande, Vijaykumar
Jagdishwar Patil

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2007001179 de 08/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/132314de
22/11/2007

(57) **Resumo:** Patente de Invenção: "PIPERIDINO
FENILOXAZOLIDINONAS SUBSTITUÍDAS".

A presente invenção refere-se a certas piperidino fenil oxazolidinonas substituídas. Especificamente, a invenção refere-se a piperidino fenil oxazolidinonas dissustituídas gemenialmente tendo atividade antimicrobial com aperfeiçoamento perfil farmacocinético. A invenção também refere-se a processos para a preparação de compostos da presente invenção, composições farmacêuticas contendo os compostos da presente invenção e os processos para tratamento ou prevenção de infecções microbiais usando os compostos da presente invenção.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PIPERIDINO FENILOXAZOLIDINONAS SUBSTITUÍDAS".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a certas piperidino feniloxazolidinonas substituídas. Especificamente, a invenção refere-se a piperidino feniloxazolidinonas geminalmente dissubstituídas tendo atividade antimicrobial com aperfeiçoado perfil farmacocinético. A invenção também refere-se a processos para a preparação de compostos da presente invenção, composições farmacêuticas contendo os compostos da presente invenção e os processos para tratamento ou prevenção de infecções microbianas usando os compostos da presente invenção.

Antecedentes da Invenção

Oxazolidinonas representam uma nova classe química de agentes antimicrobianos sintéticos. Linezolide representa o primeiro membro desta classe a ser usado clinicamente. Oxazolidinonas mostram atividade contra importantes patógenos veterinários e humanos Gram-positivos incluindo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), Enterococci Resistente a Vancomicina (VRE) e *Streptococcus pneumoniae* Resistente a β -lactama (PRSP). As oxazolidinonas também mostram atividade contra bactérias aeróbicas Gram-negativas, Gram-positivas e anaeróbicas Gram-negativas (Diekema DJ et al., Lancet 2001; 358:1975-82).

Limitações de oxazolidinonas também vieram à tona. Elas são inativas contra Enterobacteriaceae (Zhanel, GG et al. Canadian Journal of Infectious Diseases, 2001, 12:379-390). Além disso, sua potência para patógenos respiratórios atípicos tais como *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e espécies *Chlamydia* é de uma faixa limite que pode resultar em inaceitável eficácia clínica para o tratamento de infecções do trato respiratório (Diekema D.J. et al. Lancet 2001; 358:1975-82).

Outras limitações, que apareceram através de estudos de desenvolvimento clínico e uso de linezolide e seus potenciais sucessores em desenvolvimento, são que esta classe de compostos tem uma tendência a induzir mielo-supressão com conseqüente trombocitopenia (Kuter D J et al.,

Pharmacotherapy, 2001:21:1010-1030).

Inibição de monoamina oxidase por oxazolidinonas ocasionou uso clínico dos membros desta classe com concomitante utilização de agentes adrenérgicos ou serotoninérgicos e inibidores de retomada de serotonina seletivos (Ament P W et al., Am Fam Physician 2002, 65:663-70). Além disso, devido sua curta meia-vida, linezolide tem regime de dosagem b.i.d.

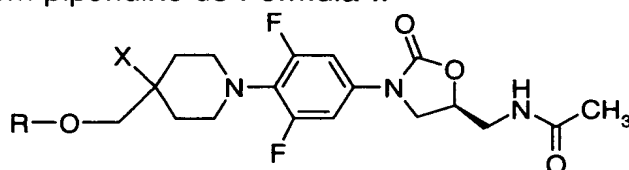
Existem várias referências mostrando atividade antibacteriana de oxazolidinonas. Por exemplo, publicação internacional (PCT) WO 95/25106 mostra piperidino fenil oxazolidinonas substituídas. Publicação internacional (PCT) WO 96/13502 mostra fenil oxazolidinonas tendo uma metade azetidínica ou pirrolidinil multissubstituída. O pedido de patente U.S. 04/0063954, publicações internacionais (PCT WO 04/007489 e WO 2004/007488 mostram piperidinil fenil oxazolidinonas para uso antimicrobial. Agentes antibacterianos pirroidinil/piperidinil fenil oxazolidinona também são descritos em Kim H Y et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., (2003), 13:2227-2230. Publicação internacional (PCT) WO 96/35691 mostra derivados de diazinil e carbazinil oxazolidinona espirocíclicos e bicíclicos onde um dos heteroátomos no anel é nitrogênio. Derivados de diazepeno fenil oxazolidinona são mostrados na publicação internacional (PCT) WO 99/24428. Publicação internacional (PCT) WO 02/06278 mostra derivados de amino piperidino fenil oxazolidinona substituídos.

Publicações internacionais (PCT) WO 04/007488 e WO 04/007489 mostram uma nova série de oxazolidinonas, que mostram aumentada potência, tendo atividade bactericida, em contraste à atividade bacteriostática descrita anteriormente de linezolide e oxazolidinonas descritas na literatura. Incomum atividade bactericida é mostrada não só apenas contra linhagens sensíveis a linezolide mas também pela primeira vez contra linhagens resistentes a linezolide, assim indicando uma ligação diferencial em convencional sítio(s) da ribonucleoproteína e/ou tendo por alvo múltiplos tais sítios receptores. Publicação internacional (PCT) WO 05/054234 mostra derivados de piperidino fenil oxazolidinonas dissustituídos tendo aperfeiçoada eficácia *in vivo*.

Os compostos da presente invenção têm perfil farmacocinético favorável terapeuticamente aperfeiçoado suscetível para desenvolvimento de dosagem uma vez por dia de oxazolidinona. Os compostos da invenção assim estabelecem sua habilidade para render proteção *in vivo* a animais e serem clinicamente úteis.

Sumário da Invenção

Em um aspecto são providos novos compostos fenil oxazolidinona substituída com piperidino de Fórmula-I:



Fórmula I

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ésteres, polimorfos, e-
nantiômeros, ou diastereômeros farmaceuticamente aceitável, em que
X é OH ou F; e

R é CH_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CHF}_2$, em que n é 0, 1 ou 2.

Em um outro aspecto, composições farmacêuticas contendo tais compostos são providas junto com carreadores, excipientes, ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis que podem ser úteis para tratamento ou prevenção de infecções microbiais.

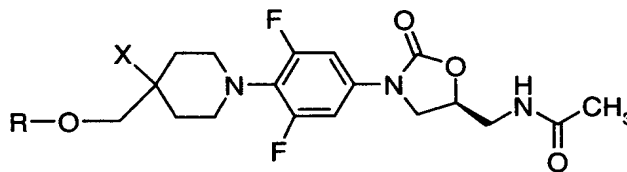
Os enantiômeros, diastereômeros, polimorfos, sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes compostos, assim como metabólitos tendo o mesmo tipo de atividade também são providos, assim como composições farmacêuticas compreendendo os compostos, seus metabólitos, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos, solvatos ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em combinação com um carreador farmaceuticamente aceitável e opcionalmente excipientes incluídos.

Outros aspectos serão mostrados na descrição que se segue, e em parte será aparente da descrição ou pode ser aprendida através de prática da invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

Em um aspecto, são providos compostos tendo a a estrutura de

Fórmula I:



Fórmula I

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ésteres, polimorfos, e-
nantiômeros, ou diastereômeros farmaceuticamente aceitável, em que
X é OH ou F; e

5 R é CH₃, -(CH₂)_n-CF₃, -(CH₂)_n-CHF₂, em que n é 0, 1 ou 2.

Compostos específicos da invenção são:

(5S)-N-{3-[3,5-difluór-4-(4-hidróxi-(4-metóxi metil) piperidin-1-il) fenil]-2-oxo-
oxazolidin-5-il metil} acetamida;

10 (5S)-N-{3-[3,5-difluór-4-(4-fluór-(4-metóxi metil) piperidin-1-il) fenil]-2-oxo-
oxazolidin-5-il metil} acetamida;

(5S)-N-{3-[3,5-difluór-4-(4-hidróxi-4-(2,2,2-trifluór etóxi metil) piperidin-1-il)
fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il metil} acetamida.

Os compostos da invenção mostraram vantagem fármaco – ci-
nética significativamente melhor apropriada para dosagem uma vez por dia.

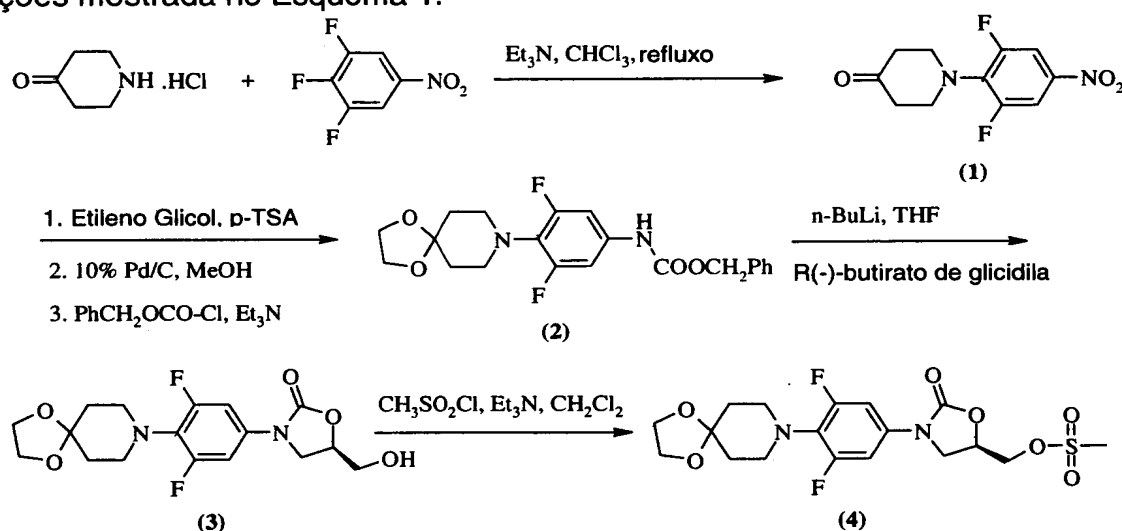
15 Por exemplo, o composto (5S)-N-{3-[3,5-difluór-4-(4-hidróxi-(4-metóxi metil)
piperidin-1-il) fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il metil} acetamida da invenção mostra
concentrações em soro significativamente maiores acima de valor MIC até 24
h após dosagem, em estudo farmacocinético em cão. Assim, indicando po-
tencial uma vez por dia dos compostos da invenção.

20 Em um outro aspecto, são providos processos para preparação
de compostos de Fórmula I. Os materiais de partida podem ser preparados
através de qualquer um dos processos conhecidos na técnica incluindo a-
queles descritos na patente U.S. 5 668 286; publicação US N^{os}.
2004/0063954 e 2005/0143421 ou através de procedimentos que podem ser
25 bem-conhecidos por aqueles versados na técnica de química orgânica sinté-
tica.

As seguintes abreviaturas são usadas no texto: DCM para diclo-
rometano, DMAP para 4-dimetil amino piridina, DMF para N,N-

dimetilformamida, DMSO para sulfóxido de dimetila, EtOAc para acetato de etila, TEA para trietil amina, THF para tetraidrofurano, Ac₂O para anidrido acético, PPTS é para-tolueno sulfonato de piridínio, PTSA para ácido para-tolueno sulfônico, LDA para lítio diisopropil amina, DMAc para dimetil acetamida.

O composto 4, que é o material de partida para a preparação de compostos de Fórmula I pode ser preparado através da seqüência de reações mostrada no Esquema 1.



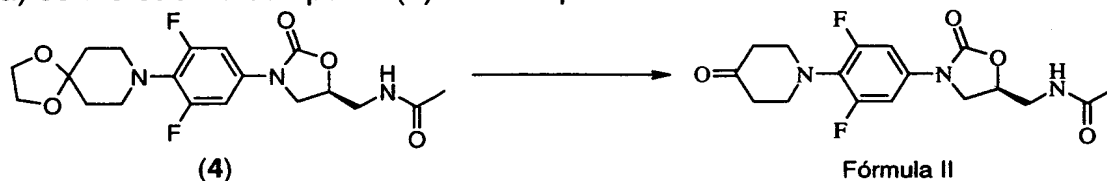
10 Esquema 1

Como mostrado no Esquema 1, cloridrato de 4-piperidona pode ser condensado com 3,4,5-trifluor-nitro benzeno na presença de uma base tal como trietilamina para render composto (1). O composto (1) pode ser tratado com etileno glicol para proteger o grupo carbonila. O grupo nitro neste composto pode ser reduzido com uma quantidade catalítica de Pd/C 10% na presença de formato de amônio ou ferro na presença de cloreto de amônio para obter o composto amino correspondente. O composto amino pode ser ainda tratado com cloroformato de benzila para render o composto (2). O composto (2) pode ser tratado com R-(-)-butirato de glicidila na presença de uma base tal como lítio n-butila, lítio diisopropil amina, lítio hexa metil dissilazano para render o composto (3). O composto (3) pode ser tratado com cloreto de metano sulfonila na presença de uma base tal como trietil amina para

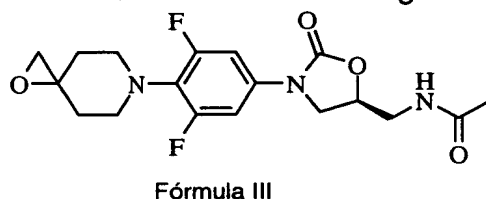
render o composto (4).

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados a partir de composto (4) usando as seguintes etapas:

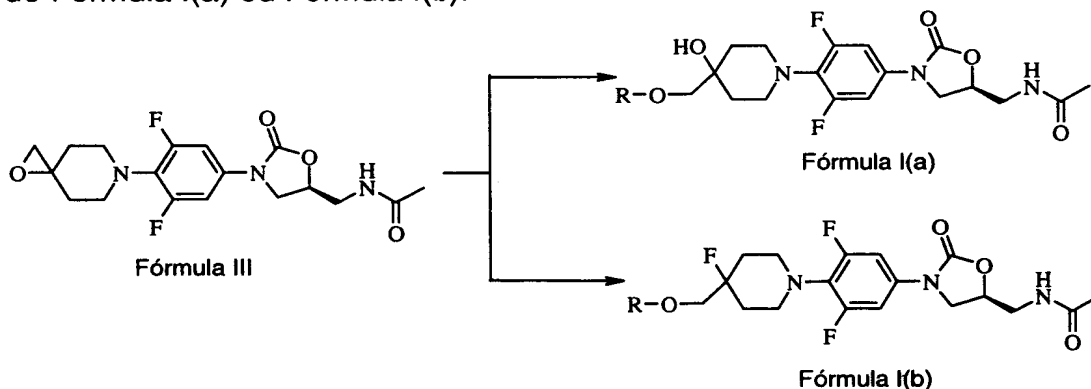
a) conversão de composto (4) em composto de Fórmula II:



b) conversão de carbonila de composto de Fórmula II em epóxido para formar um composto de Fórmula III usando um reagente apropriado; e



5 c) abertura de epóxido de composto de Fórmula III para render um composto de Fórmula I(a) ou Fórmula I(b).

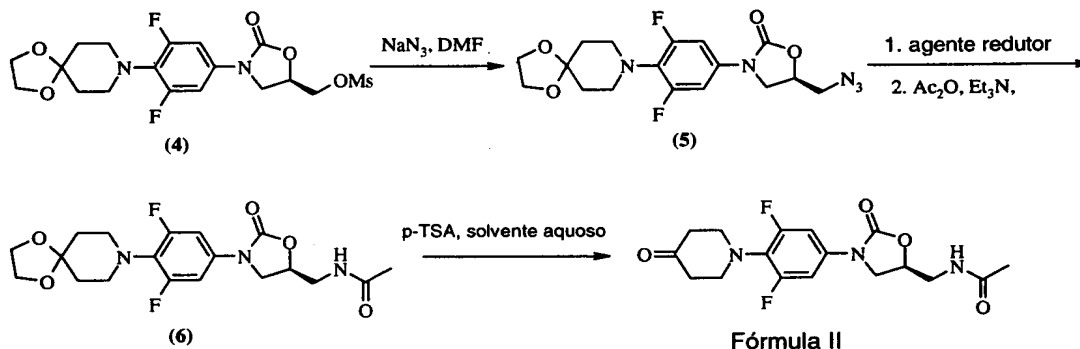


O composto de Fórmula I(a) pode ser convertido em composto de Fórmula I(b) usando um reagente de fluoração.

10 O composto (4) pode ser convertido nos compostos da invenção de Fórmula II através de seqüências de reações como mostrado geralmente no Esquema-2 e Esquema-3. A síntese envolve transformações em C-5 da porção oxazolidinona e em C-4 da porção piperidina. A seqüência de transformações pode ser realizada em qualquer ordem apropriada como pode ser conhecido por aqueles versados na técnica de química orgânica. Em geral,

15 as etapas podem compreender:

- a) hidrólise de grupo cetal para converter em grupo carbonila;
- b) conversão de grupo mesilato em azida;
- c) redução de azida a amina;
- d) acetilação de amina para formar acetamida.



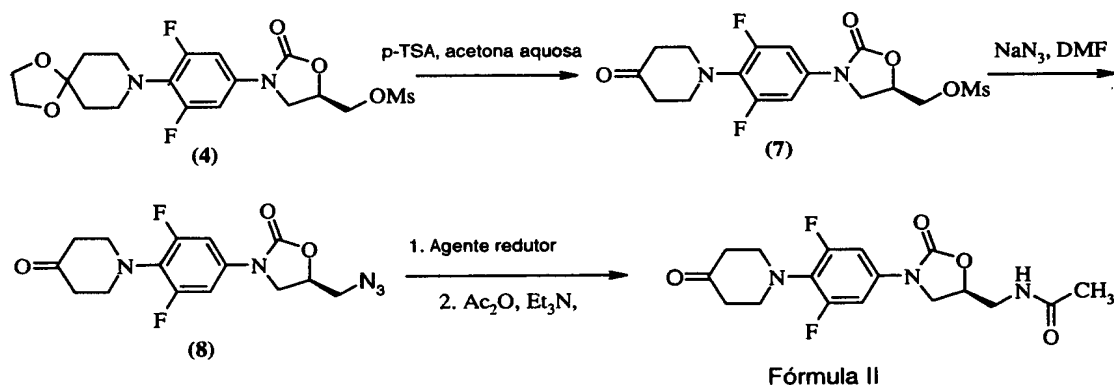
5 Esquema 2

Como mostrado no Esquema-2, o composto (4) pode ser convertido em composto azido (5) através de tratamento de composto (4) com azida sódica em um solvente tal como DMF ou DMF aquosa ou DMAC em uma temperatura entre 30 a 100°C por 1 a 48 horas. O composto azido (5) pode ser reduzido a grupo amino com tratamento com um catalisador tal como paládio 5% sobre carbono, paládio 10% sobre carbono, hidróxido de paládio 20% sobre carbono, platina sobre carbono, ou níquel Raney na presença de uma fonte de hidrogênio tal como gás hidrogênio, formato de amônio ou ciclohexeno em um solvente tal como metanol, etanol, acetato de etila, tetrahydrofurano, ou uma sua mistura em uma temperatura entre 0-80°C por 1 a 12 horas para prover o correspondente composto amino. Alternativamente, o composto azido pode ser reduzido a composto amino através de uso de reagente boroidreto de sódio—cloreto de cobalto em um solvente tal como tetrahydrofurano ou através de tratamento com trifetil fosfina seguido por água em um solvente apropriado e isolando a amina livre. O composto amino pode ser ainda tratado com anidrido acético na presença de uma base tal como trietil amina ou piridina em um solvente orgânico tal como clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, para render o correspondente composto acetamido (6). O composto (6) pode ser tratado com ácido para-tolueno sulfônico ou para-tolueno sulfonato de piridínio (PPTS) em um solvente aquoso como

acetona aquosa ou acetonitrila para render o composto de Fórmula II.

Alternativamente, como mostrado no Esquema-3, o composto (4) pode ser tratado com ácido para-tolueno sulfônico ou PPTS em um solvente orgânico aquoso tal como acetona a 70°C para render o composto (7).

- 5 O grupo mesilato pode ser convertido a grupo azida através de tratamento de composto (7) com azida sódica em um solvente tal como DMF ou DMF aquosa em uma temperatura entre 30 a 100°C por 1 a 48 horas para render composto (8). O composto azido (8) pode ser reduzido a amino com tratamento com um catalisador tal como paládio 5% sobre carbono, paládio 10% sobre carbono, hidróxido de paládio 20% sobre carbono, platina sobre carbono ou níquel Raney na presença de uma fonte de hidrogênio tal como gás hidrogênio, formato de amônio ou ciclohexeno em um solvente tal como metanol, etanol, acetato de etila, tetraidrofurano, ou uma mistura dos mesmos em uma temperatura entre 0-80°C por 1 a 12 horas para prover o correspondente composto amino. O composto amino ainda pode ser tratado com anidrido acético na presença de uma base tal como trietil amina ou piridina em um solvente halogenado tal como clorofórmio, diclorometano, para render o composto de Fórmula II.

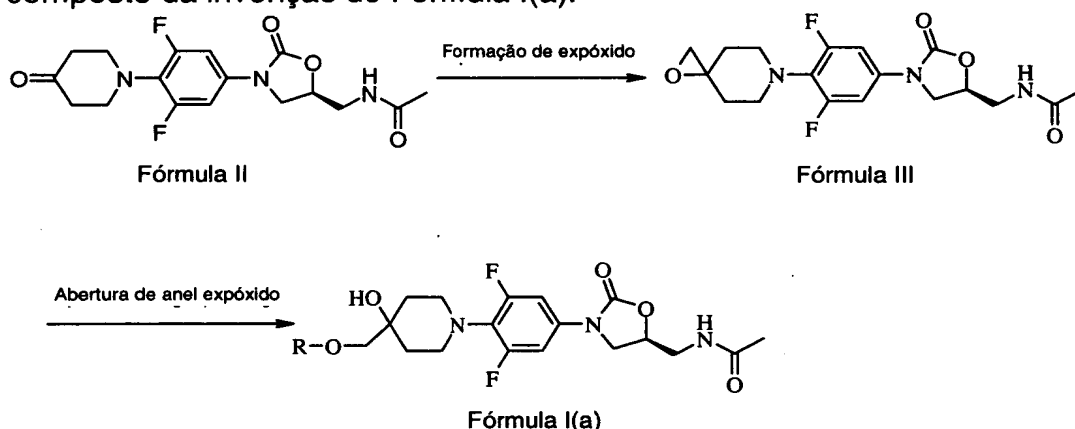


Esquema-3

- 20 Compostos de Fórmula I(a) podem ser preparados através da seqüência de reações como mostrada no Esquema-4. O composto de Fórmula II pode ser convertido em epóxido de Fórmula III usando um reagente apropriado na presença de uma base. A reação pode ser realizada usando iodeto de trimetiloxossulfônio ou cloreto de trimetiloxossulfônio na presença

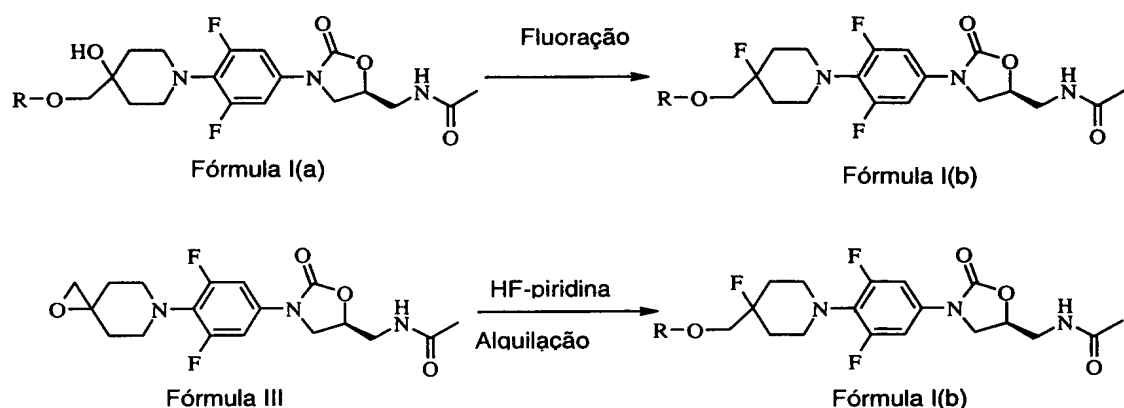
de uma base tal como hidreto de sódio, t-butoxido de potássio, LDA, ou lítio n-butila em um solvente tal como DMSO, DMF, THF, ou uma sua mistura em uma temperatura entre 0-85°C por 1 a 12 horas para prover composto contendo epóxido de Fórmula III.

- 5 O composto de Fórmula III, quando tratado com um apropriado reagente como um alcóxido tal como metóxido de sódio ou uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, t-butoxido de sódio ou t-butoxido de potássio em um solvente alcoólico como metanol, trifluor metanol, difluor etanol, trifluor etanol, difluor propanol, ou trifluor propanol rende o
- 10 composto da invenção de Fórmula I(a).



Esquema-4

- Como mostrado no Esquema-5, o composto de Fórmula I(b) pode ser preparado através de tratamento de composto de Fórmula I(a) com
- 15 agentes de fluoração como trifluoreto de dietil amino enxofre (DAST), trifluoreto de dimetil amino enxofre, trifluoreto de pirrolidino enxofre, N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexa flúor propil amina, N,N-dietil-1,2,3,3,3-penta flúor propenamina, fluoreto de hidrogênio ou fluoreto de tetra butil amônio em um solvente orgânico tal como diclorometano, clorofórmio, e agitados por 1 a 24 horas
- 20 em uma temperatura entre -20 a 50°C.



Esquema-5

Alternativamente, para a preparação de compostos de Fórmula I(b), o composto de Fórmula III pode ser tratado com HF – piridina 70% em um solvente tal como diclorometano, clorofórmio em uma temperatura entre -40 a +60°C para render o correspondente derivado de flúor como mostrado no Esquema-5. O produto ainda pode ser alquilado usando os processos de alquilação padrão conhecidos na técnica de química orgânica para render o composto de Fórmula I(b), por exemplo, quando R é CH₃, tipicamente a alquilação pode ser realizada usando iodeto de metila na presença de óxido de prata.

Os agentes antimicrobiais de oxazolidinona da presente invenção têm potencial para tratamento de especialmente infecções Gram-positivas incluindo linhagens multirresistentes. Em contraste aos compostos da técnica anterior, eles demonstram atividade bactericida contra diferentes microorganismos resistentes e em particular diferentes linhagens de *Enterococcus faecalis*. Em adição, eles mostram atividade contra linhagens de *S. aureus* resistentes a linezolid, linhagens de *E. faecalis* resistentes a linezolid e em particular linhagens de *S. pneumoniae* resistentes a linezolid. Estes compostos são úteis para o tratamento de bactérias Gram-negativas, Gram-positivas, bactérias aeróbicas, anaeróbicas ou infecções bacterianas atípicas em humanos e outros animais de sangue quente através de administração parenteral, oral ou tópica. A infecção em humanos ou outros animais de sangue quente pode ser sistêmica ou tópica.

Exemplos de infecções que podem ser tratadas com os compos-

tos da presente invenção incluem infecções de sistema nervoso central, infecções de ouvido externo, infecções do ouvido médio, como otite média aguda, infecção dos sinos craniais, infecções do olho, infecções da cavidade oral, tais como infecções dos dentes, gengivas e mucosa, infecções de trato respiratório superior, infecções de trato respiratório inferior, infecções genitourinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções de osso e juntas, infecções de pele e estrutura de pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, tais como pacientes recebendo quimioterapia de câncer, ou pacientes de transplante de órgão. Especificamente, doenças infecciosas que podem ser tratadas com compostos da presente invenção são infecções gram-positivas como osteomielite, endocardite e pé diabético.

Os compostos aqui descritos são úteis para o tratamento ou profilaxia de bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas, bactérias aeróbicas, anaeróbicas ou infecções bacterianas atípicas em humanos e outros animais de sangue quente. Os compostos antimicrobiais oxazolidinona da presente invenção são úteis para tratamento de infecções Gram-positivas incluindo aquelas, que resultam de linhagens multirresistentes. Os compostos da presente invenção são úteis agentes antimicrobiais efetivos contra vários patógenos humanos e veterinários especialmente incluindo linhagens resistentes a Linezolid.

Em contraste a linezolid, os compostos aqui descritos demonstram atividade bactericida contra diferentes microorganismos resistentes e em particular diferentes linhagens de *Enterococcus faecalis*. Em adição eles mostram atividade contra linhagens de *S. aureus* resistentes a linezolid, linhagens de *E. faecalis* resistentes a linezolid e em particular linhagens de *S. pneumoniae* resistentes a linezolid.

A infecção em seres humanos e outros animais de sangue quente pode ser sistêmica ou tópica. Os compostos da presente invenção podem ser usados para prevenção de infecções causadas por bactérias Gram – positivas e Gram-negativas, bactérias aeróbicas, anaeróbicas ou bactérias

atípicas através de administração do composto a um sujeito que está em risco de desenvolvimento de uma infecção causada por bactérias. Um sujeito em risco de desenvolvimento de uma infecção pode ser um trabalhador de cuidados de saúde, paciente de cirurgia, comprometido imune ou similares.

- 5 A presente invenção abrange certos compostos, composições, formas de dosagem, e processos de administração de compostos a um ser humano ou a outro sujeito animal. Em uma realização da invenção, as composições farmacêuticas contêm uma quantidade terapeuticamente efetiva dos compostos ativos da invenção, seus derivados, pró-fármacos, sais ou
- 10 seus hidratos descritos neste relatório descritivo em mistura com um carreador, diluente ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis, e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. Específicos compostos, composições e formas de dosagem a serem administradas têm de ser farmacêuticamente aceitáveis. Como aqui usado, um tal componente "farmacêuticamente acei-
- 15 tável" é um que é apropriado para uso em seres humanos e/ou animais sem indevidos efeitos colaterais adversos (como toxidez, irritação, e resposta alérgica) comensuráveis com uma razoável razão de benefício/risco. As composições farmacêuticas são preparadas de acordo com procedimentos convencionais usados por pessoas versadas na técnica para obtenção de com-
- 20 posições estáveis e efetivas. Nas formas de dosagem, uma "quantidade terapeuticamente efetiva" de um composto da invenção é pretendida uma quantidade suficiente do composto para tratar infecções bacterianas, em uma razoável razão de benefício/risco aplicável a qualquer tratamento médico. Será entendido, entretanto, que a utilização diária total dos compostos e
- 25 composições da presente invenção será decidida pelo médico atendente dentro do escopo de som de julgamento médico. O específico nível de dose de efeito terapêutico para qualquer particular paciente dependerá de uma variedade de fatores incluindo o distúrbio sendo tratado com a severidade do distúrbio; a atividade do específico composto empregado; a específica com-
- 30 posição empregada; a idade, o peso de corpo, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, rota de administração, e taxa de excreção do específico composto empregado; a duração do tratamento; fármacos

usados em combinação ou coincidentes com o específico composto empregado; e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

Para o propósito da presente invenção, uma composição farmacêutica pode conter um ou mais dos compostos ativos da invenção, seus derivados, sais, pró-fármacos, e/ou seus hidratos, em uma forma a ser administrada sozinha, mas geralmente em uma forma a ser administrada em mistura com um carreador farmacêutico selecionado com relação à pretendida rota de administração e prática farmacêutica padrão. Apropriados carreadores que podem ser usados são, por exemplo, diluentes ou excipientes como materiais de enchimento, diluidores, ligantes, emolientes, agentes umectantes, desintegrantes, agentes tensoativos, e lubrificantes que são usualmente empregados para preparação de tais fármacos dependendo do tipo de forma de dosagem.

Os compostos e composições podem ser administrados a um humano ou outro animal através de qualquer rota de administração apropriada incluindo, por exemplo, oral, retal, vaginal, parenteral (subcutânea, intramuscular, intravenosa), transdérmica, tópica e similares. Formas de dosagem incluem soluções, suspensões, comprimidos, pílulas, pulverizados, trociscos, dispersões, suspensões, emulsões, soluções, pélete, géis, grânulos, cápsulas, preparações injetáveis, emplastros, ungüentos, cremes, linimentos, salvas, cachets, espargimentos de aerossol, loções, xampus e similares.

A dose profilática ou terapêutica dos compostos da invenção, seus derivados, sais, pró-fármacos ou seus hidratos, na prevenção, gerenciamento agudo ou crônico de infecção ou doença variará dependendo de um ou mais fatores que incluem mas não são limitados à severidade de condição a ser tratada, o risco e a rota de administração. Em adição, a dose, e talvez a frequência de dose, variarão também de acordo com a idade, sexo, peso de corpo e resposta do paciente individual. Em geral, a faixa de dose diária total, para os compostos da invenção, os derivados, sais, pró-fármacos ou seus hidratos, para as condições aqui descritas, é de cerca de 200 mg a cerca de 1500 mg, em doses simples ou divididas. Em uma realização não-limitante, uma faixa de dose diária deve estar entre cerca de 400

mg a 1200 mg, em dosagem simples ou dividida, embora mais preferivelmente uma faixa de dosagem diária deva estar entre cerca de 500 mg a cerca de 1000 mg em dosagem dividida. Enquanto administração parenteral pode ser uma dose simples ou até 3 doses divididas, administração intravenosa pode incluir um gotejamento contínuo.

Pode ser necessário usar dosagens fora destas faixas em alguns casos como será aparente para aqueles versados na técnica. Ainda, é notado que o médico ou praticante tratado saberá como e quando interromper, ajustar, ou terminar terapia em conjunção com resposta ou condição de paciente individual ou se a infecção está ativa ou o tratamento é profilático. O termo "uma quantidade suficiente para erradicar tais infecções mas insuficiente para causar indevidos efeitos colaterais" é abrangido pela quantidade de dosagem descrita acima e esquema de freqüência de dose.

Uma realização específica da invenção é que o perfil farmacocinético de um composto da invenção é tal que ele permite administração de uma dosagem uma vez por dia.

Composições farmacêuticas da presente invenção apropriadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas, por exemplo, como cápsulas, cachets, ou comprimidos, ou espargimentos de aerossol, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, como um pulverizado ou grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso, um líquido não-aquoso, uma emulsão de óleo-em-água, ou uma emulsão de água-em-óleo. Tais composições podem ser preparadas através de qualquer um dos processos de farmácia, mas todos os processos incluem a etapa de colocação em associação o ingrediente ativo com o carreador, que constitui um ou mais ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas através de mistura íntima e uniforme de ingrediente ativo com carreadores líquidos ou carreadores sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se necessário, conformando o produto na apresentação desejada.

As composições da presente invenção incluem composições tais como suspensões, soluções, elixires, aerossóis, e formas de dosagem sólidas.

das. Carreadores como descritos em geral abaixo são comumente usados no caso de preparações sólidas orais (tais como pulverizados, cápsulas e comprimidos), com as preparações sólidas orais sendo preferidas sobre as preparações líquidas orais. A preparação sólida oral mais preferida são comprimidos e cápsulas. Devido sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, em cujo caso carreadores farmacêuticos sólidos são empregados. Exemplos de apropriados carreadores incluem excipientes como lactose, açúcar branco, cloreto de sódio, solução de glicose, uréia, amido, carbonato de cálcio, caolin, celulose cristalina, e ácido silícico, ligantes como água, etanol, propanol, xarope simples, glicose, solução de amido, solução de gelatina, carbóxi metil celulose, goma-laca, metil celulose, fosfato de potássio, e polivinil pirrolidona, desintegrantes como amido seco, alginato de sódio, pulverizado de agar, pulverizado de laminaria, hidrogeno carbonato de sódio, carbonato de cálcio, Tween (éster de ácido graxo de poli oxietileno sorbitano), lauril sulfato de sódio, monoglicerídeo de ácido esteárico, amido, e lactose, inibidores de desintegração como açúcar branco, gliceril éster de ácido esteárico, manteiga de cacau e óleos hidrogenados, promotores de absorção como bases de amônio quaternárias e lauril sulfato de sódio, umectantes tais como glicerol e amido, abosrventes como amido, lactose, caolin, bentonita e ácido silício coloidal, e lubrificantes como tal como talco purificado, sais de ácido esteárico, ácido bórico pulverizado, polietilenoglicol e polietileno glicol sólido.

O comprimido, se desejado, pode ser revestido, e fabricado em comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos revestidos com gelatina, comprimidos revestidos – entéricos, comprimidos revestidos com filme, ou comprimidos compreendendo duas ou mais camadas.

Se desejado, comprimidos podem ser revestidos através de técnicas aquosas ou padrão não-aquosas. Em moldagem de composição farmacêutica em pílulas, uma ampla variedade de carreadores convencionais conhecidos na técnica podem ser usados. Exemplos de apropriados carreadores são excipientes como glicose, lactose, amido, manteiga de cacau, ó-

leos vegetais endurecidos, caolin e talco, ligantes tais como pulverizado de goma arábica, pulverizado de tragacanto, gelatina e etanol, e desintegrantes tais como laminaria e agar.

5 Desejavelmente, cada forma de dosagem oral contém de cerca de 200 mg a cerca de 1500 mg do ingrediente ativo. Mais preferivelmente, o comprimido, cachet ou cápsula contem qualquer uma de três dosagens, cerca de 200 mg, cerca de 400 mg, ou cerca de 600 mg do ingrediente ativo. Em moldagem de composição farmacêutica em uma forma de supositório, uma ampla variedade de carreadores conhecidos na técnica podem ser usa-
10 dos. Exemplos de apropriados carreadores incluem polietileno glicol, manteiga de cacau, álcoois superiores, gelatina, e glicerídeos semi-sintéticos.

Um segundo processo preferido é administração parenteral por exemplo, intramuscular, intravenosa ou subcutânea em cujo caso dosagens parenterais são empregadas. Dosagens parenterais empregadas podem
15 estar na forma de dosagem pronta para uso ou soluções para dosagem parenteral podem ser diluídas antes de uso.

Quando a composição farmacêutica é formulada em uma preparação injetável, na formulação de composição farmacêutica na forma de uma solução ou suspensão, todos os diluentes usualmente usados na técnica
20 podem ser usados. Exemplos de apropriados diluentes são água, álcool etílico, propileno glicol, álcool isoestearílico etoxilado, polioxietileno sorbitol, e ésteres de sorbitano. Cloreto de sódio, glicose ou glicerol podem ser incorporados em um agente terapêutico.

Uma terceira rota preferida de administração é topicamente, para a qual cremes, pomadas, xampus, loções, pulverizados e similares são
25 bem apropriados. Geralmente, uma quantidade efetiva do composto de acordo com a presente invenção em uma forma tópica é de cerca de 0,1% peso/peso a cerca de 10% peso/peso da composição total. Preferivelmente, a quantidade efetiva do composto da invenção é 1% peso/peso da composição
30 ção total.

Para aplicação tópica, são empregadas como formas não-espargíveis, formas viscosas a semi-sólidas ou sólidas compreendendo um

carreador compatível com aplicação tópica e tendo uma viscosidade dinâmica preferivelmente maior que água. Formulações apropriadas incluem, mas não são limitadas a soluções, suspensões, emulsões, cremes, pomadas, pulverizados, linimentos, salvas, aerossóis, etc., que são, se desejado, esterilizados ou misturados com agentes auxiliares, por exemplo, conservantes, antioxidantes, estabilizadores, agentes umectantes, tampões ou sais para influenciarem pressão osmótica, etc. Para aplicação tópica, também são apropriadas preparações de aerossol espargíveis em que o ingrediente ativo está preferivelmente em combinação com um material carreador inerte sólido ou líquido.

Em adição às formas de dosagem comuns mostradas acima, os compostos da presente invenção também podem ser administrados através de meios de liberação controlada e/ou dispositivos de liberação tais como aqueles descritos nas patentes U.S. 3 845 770; 3 916 899; 3 536 809; 3 598 123 e 4 008 719; as exposições das quais são aqui incorporadas por referência. Uma realização não-limitante da invenção é a preparação de composições estáveis em estocagem dos compostos da invenção de fórmula I. Tais composições estáveis podem ser vantajosamente fabricadas através de uso de estabilizadores seletivos. Diferentes estabilizadores são conhecidos por aqueles versados na técnica de fabricação de composições farmacêuticas. De especial utilidade para fabricação de composições estáveis em estocagem do composto da invenção de fórmula I, estabilizadores tais como ácido etileno diamino tetra acético di-sódio (EDTA), trometamina, ciclodextrinas como gama ciclodextrina, hidróxi propil gama ciclodextrina foram verificados serem úteis. A composição farmacêutica antimicrobial ainda pode conter auxiliares de dissolução comuns, tampões, agentes de alívio de dor, e conservantes, e opcionalmente agentes corantes, perfumes, aromas, adoçantes, e outros fármacos.

Uma vantagem da presente invenção é que compostos têm favoráveis vantagens de segurança comparados a linezolid, em particular compostos da presente invenção não causam ou diminuem o potencial para causar mielo – supressão. Mielo – supressão é conhecida ser uma típica

característica toxicológica específica de classe da classe de oxazolidinona de agentes antimicrobiais.

Embora a presente invenção tenha sido descrita em termos de suas realizações específicas, certas modificações e equivalentes serão aparentes para aqueles versados na técnica e estão incluídas dentro do escopo da presente invenção. Os exemplos que se seguem ilustram os processos de preparação dos compostos da invenção e são providos somente como exemplos, mas não limitam o escopo dos compostos da presente invenção.

Exemplo-1: 1-(2,6-difluór-4-nitro fenil) piperidin-4-ona

10 A uma mistura de 3,4,5-trifluór nitro benzeno (3,894 g, 0,022 mol) e monoidrato de cloridrato de 4-piperidona (3,072 g, 0,020 mol) em clorofórmio (24 mL), foi adicionada trietilamina (8,3 mL, 0,06 mol) sob agitação. A mistura resultante foi aquecida e agitada a 70°C por 7 horas. Após término da reação (TLC), o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo diluído com água (10 mL). O sólido separado foi filtrado, lavado com água (8 mL) seguido com hexano (5 mL) para obter sólido cristalino amarelo como um produto, 4,8 g, 94% de rendimento. P.F.: 130-132°C; MS: M+1 + 257(MH⁺ 100%) para (F.M): C₁₁H₁₀F₂N₂O₃

Exemplo-2: benzil éster de ácido [4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5] dec-8-il)-3,5-difluór fenil] carbâmico

20 A uma mistura de composto de exemplo 1 (5,632 g, 0,022 mol) em tolueno (40 mL), etileno glicol (2,48 g, 0,040 mol) e monoidrato de ácido p-tolueno sulfônico (0,988 g, 0,0052 mol) foram adicionados sob agitação. A mistura de reação foi aquecida a 110-120°C e água foi removida azeotropicamente. Após término da reação, os conteúdos foram neutralizados com solução de bicarbonato de sódio (~12 mL). As camadas foram separadas e a camada de tolueno foi tomada em um frasco de fundo redondo. Pd/C (10%, 1g) foi adicionado à camada de tolueno e os conteúdos foram agitados por 24 h sob uma atmosfera de H₂. Após término da reação, o catalisador foi filtrado e lavado com clorofórmio (10 mL). O filtrado foi carregado em um frasco de fundo redondo e bicarbonato de sódio (5,04 g, 0,06 mol) foi carregado para obter uma suspensão. Cloroformato de benzila (solução 50% em

tolueno, 9 mL, 0,026 mol) foi adicionado em um período de 10 minutos, à suspensão sob agitação. A mistura de reação foi agitada por 1 hora adicional. Após término da reação, os sólidos foram filtrados e lavados com clorofórmio (10 mL). O filtrado foi concentrado sob vácuo e hexano (10 mL) foi
 5 adicionado para obter um produto sólido. O sólido foi filtrado e secado sob vácuo a 70-80°C para obter um produto quase branco, 7,2 g, 81% de rendimento.

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

Exemplo-3: 5(R)-3-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5] dec-8-il)-3,5-difluor fenil]-5-
 10 (hidróxi metil)-1,3- oxazolidin-2-ona

A uma mistura de um composto de exemplo 2 (7,19 g, 0,0178 mol) em tetraidrofurano seco (45 mL) a 40°C, n-BuLi em hexano (1,6 M, 13,1 mL, 0,021 mol) foi carregado em um período de 10 minutos sob atmosfera de argônio. Os conteúdos foram agitados por ainda 1 hora a 40°C e R-(-)-
 15 butirato de glicidila (2,6 g, 0,018 mol) foi adicionado gradualmente em um período de 15 minutos. A mistura de reação foi agitada por 1 hora após o término da reação, metanol (4,75 mL), metóxido de sódio (0,15 g, 0,0028 mol) e água (0,5 mL) foram adicionados ao frasco. Os conteúdos foram agitados por 0,5 hora adicional e solução saturada de cloreto de amônio (20
 20 mL) foi adicionada aos mesmos. Os conteúdos foram extraídos com acetato de etila (2x20 mL) e a camada orgânica foi evaporada sob vácuo para obter um resíduo espesso. Tolueno (12 mL) foi adicionado ao resíduo para obter um produto sólido, que foi filtrado e lavado com tolueno (4 mL). O resíduo foi secado sob pressão reduzida a 50-60°C para obter o produto como um sólido
 25 do quase branco, 3,5 g, 53% de rendimento.

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

Exemplo 4: metano sulfonato de (5R)-{3-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5] dec-8-il)-3,5-difluor fenil]-2-oxo oxazolidin-5-il metila}

A uma mistura de composto de exemplo 3 (3,44 g, 0,0093 mol)
 30 em diclorometano (23 mL), trietilamina (2,5 mL, 0,018 mol) foi adicionada sob agitação. Cloreto de metano sulfonila (1,385 g, 0,0121 mol) foi adicionado por 10 minutos à solução em temperatura ambiente e a mistura de reação

foi agitada por ainda 2 horas. Após término da reação, os conteúdos foram evaporados sob vácuo a 40°C para obtenção de um resíduo oleoso. Água (10 mL) foi adicionada ao resíduo e os traços de diclorometano foram removidos sob vácuo. O resíduo foi lavado com adicional água (5 mL) e secado sob pressão reduzida a 70°C para obter o produto como um sólido branco, 3,95 g, 95% de rendimento.

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

Exemplo 5: (5R)-3-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5] dec-8-il)-3,5-diflúor fenil]-5-(azido metil) oxazolidin-2-ona

10 A uma solução de composto de exemplo-4 (4,166 g, 0,0093 mol) em N,N-dimetil formamida (8 mL), azida sódica (1,82 g, 0,028 mol) foi adicionada sob agitação. A mistura de reação foi gradualmente aquecida e a temperatura foi mantida em 70°C por 8 horas. Após término da reação, os conteúdos foram resfriados para 20-25°C e lentamente vertidos em água resfriada (50 mL). O produto sólido assim obtido foi filtrado e lavado com água (10 mL) e secado em temperatura ambiente para obter o produto como um sólido quase branco, 3,48 g, 96% de rendimento.

P.F.: não verificado sendo uma azida; MS: M+1 = 396(MH⁺ 100%) para M.F.: C₁₇H₁₉F₂N₅O₄

20 Exemplo-6: (5S)-N-{3-[4-(1,4-dioxa-8-aza spiro[4,5] dec-8-il)-3,5-flúor fenil] oxazolidin-2-oxo oxazolidin-5-il metil}acetamida

A uma solução de composto de exemplo-5 (3,673 g, 0,0093 mol) em THF (23 mL), boroidreto de sódio (1,21 g, 0,032 mol) e cloreto de cobalto (0,547 g, 0,0023 mol) foram carregados em um período de 30 minutos. A 25 mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Após término da reação, os conteúdos foram filtrados através de um leito auxiliar de filtro e o leito foi lavado com THF (5 mL). Os filtrados foram combinados e concentrados sob vácuo a 60-70°C para obtenção de um produto oleoso. Acetato de etila (20 mL) foi adicionado ao produto oleoso para render uma 30 solução clara e a mesma foi filtrada através de um leito auxiliar de filtro e o leito foi lavado com acetato de etila (5 mL). Os filtrados combinados foram lavados com água (20 mL) e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de

sódio. Trietilamina (3,2 mL, 0,023 mol) foi adicionada à camada orgânica acima e anidrido acético (1,7 g, 0,0166 mol) foi adicionado gradualmente sobre um período de 15 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 2 horas e após o término da reação os conteúdos foram evaporados sob vácuo para obtenção de um resíduo. Água (20 mL) foi adicionada ao resíduo e os traços de acetato de etila foram removidos sob vácuo. O produto sólido assim obtido foi filtrado e lavado com água (5 mL). O resíduo foi secado em temperatura ambiente para obter o produto como um sólido branco, 2,29 g, 60% de rendimento em duas etapas.

10 P.F.: 218-220°C; MS : $M+1 = 412$ (MH^+ 100%); para F.M : $C_{19}H_{23}F_2N_3O_5$.

Exemplo-7: (5R)-metano sulfonato de {3-[3,5-difluór-4-(4-oxo piperidin-1-il) fenil]-2-oxo oxazolidin-5-il metila}

O composto, exemplo-4 (17 g, 0,035 mol) foi carregado em uma mistura de água (100 mL) e acetona (200 mL) sob agitação. Monoidrato de ácido p-tolueno sulfônico (0,067 mol) foi adicionado à mistura de agitação e os conteúdos foram aquecidos e mantidos a 70°C por 3,5 horas. Após término da reação, os conteúdos foram resfriados para 30°C e neutralizados para pH 7-7,5 com bicarbonato de sódio. Acetona foi removida sob vácuo a 60-65°C para obter uma massa espessa. Água (25 mL) foi adicionada à massa e os conteúdos foram resfriados para 5-10°C. O produto sólido assim obtido foi filtrado, lavado com água (10 mL) e secado sob pressão reduzida a 80-85°C, para obter um sólido branco como um produto, 14 g, 91% de rendimento.

P.F.: 152°C. MS : $M+1 = 405$ (MH^+ 100%); para F.M.: $C_{16}H_{18}F_2N_2O_6S$.

25 Exemplo 8: (5R)-{3-[3,5-difluór-4-(4-oxo piperidin-1-il) fenil]-5-(azido metil) oxazolidin-2-ona}

A uma solução de composto de exemplo 7 (3,01 g, 0,0093 mol) em N,N-dimetil formamida (8 mL), azida sódica (1,82 g, 0,028 mol) foi carregada sob agitação. A mistura de reação foi gradualmente aquecida e a temperatura foi mantida em 70°C por 8 horas. Após término da reação, os conteúdos foram resfriados para 20-25°C e lentamente vertidos em água resfriada (50 mL). O produto sólido assim obtido foi filtrado e lavado com água (10

mL) e o resíduo secado em temperatura ambiente para obter o produto como um sólido quase branco. O produto úmido foi usado para reação seguinte sem secagem.

MS: $M+1 = 398$, para F.M.: $C_{17}H_{21}F_2N_5O_4$.

5 Exemplo 9: (5S)-N-{3-[3,5-difluór-4-(4-oxo piperidin-1-il) fenil]-2-oxo oxazolidin-5-il metil} acetamida

Processo A: O exemplo 6 (2,8 g, 0,0068 mol) foi adicionado a uma mistura de água (34,5 mL) e acetona (23 mL) sob agitação. Monoidrato de ácido p-tolueno sulfônico (2,47 g, 0,013 mol) foi adicionado à mistura de
10 agitação e os conteúdos foram aquecidos e mantidos a 70°C por 3 horas. Após término da reação (TLC), os conteúdos foram resfriados para 30-35°C e neutralizados para pH 7-7,5 com bicarbonato de sódio (~1,2 g). A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obtenção de uma massa espessa. Água (25 mL) foi adicionada à massa e os conteúdos foram
15 resfriados para 5-10°C, o sólido separado foi filtrado e o resíduo lavado com adicional água (10 mL). O resíduo foi secado a 80-85°C sob pressão reduzida para obter o produto como um sólido branco, 1,64 g, 66% de rendimento. P.F. : 132-134°C; MS : $M+1 = 368$ (MH^+ , 100%); para F.M. : $C_{17}H_{19}F_2N_3O_4$

Processo B: Um reator Parr de um litro foi carregado com 120
20 mL de acetato de etila, piridina (2,76 mL, 0,034 mol), exemplo 8 (12 g, 0,034 mol), anidrido acético (3,6 mL, 0,038 mol) e 1,2 g de Pd/C 10% (50% úmido) e a mistura hidrogenada em 1,38 MPa (200 psi). Após término de reação (4 horas, como monitorado por TLC), a mistura de reação foi filtrada através de leito de hyflow. O resíduo foi lavado com clorofórmio (50 mL). Os filtrados
25 combinados foram concentrados sob pressão reduzida. O semi-sólido residual foi agitado com éter dietílico (50 mL), e a camada etérea decantada. O sólido residual foi agitado com 50 mL de água destilada por 30 minutos. O sólido separado foi filtrado, lavado com água destilada e secado sob pressão reduzida para obter o produto como sólido branco, 7,5 g, 82% de rendimento.
30 to.

P.F.: 132-134°C; MS : $M+1 = 368$ (MH^+ , 100%); para F.M.: $C_{17}H_{19}F_2N_3O_4$

Exemplo 10: (5S)-N-{3-[4-(1-oxa-6-azaspiro[2,5] oct-6-il)-3,5-difluór fenil]-2-

oxo-oxazolidin-5-il metil} acetamida

A uma solução de cloreto de trimetil sulfoxônio (0,67 g, 0,0052 mol) em THF (13 mL) foi adicionado t-butóxido de potássio (0,617 g, 0,0055 mol) em temperatura ambiente e os conteúdos foram refluxados por 4-5 horas. Exemplo 7 (1,6 g, 0,0044 mol) foi adicionado em porções de 1 minuto à mistura em refluxo. A mistura de reação foi ainda refluxada por 24 horas. Após término da reação (TLC), o THF foi evaporado sob pressão reduzida para obter um resíduo espesso. Água (20 mL) foi adicionada ao resíduo bem agitado e o sólido separado foi filtrado e lavado com água (5 mL). O resíduo foi secado sob pressão reduzida a 60-70°C para obter o produto como um sólido branco, 1,57 g, 94% de rendimento.

P.F.: 160-162°C; MS : $M+1 = 382$ (MH^+ , 100%); para F.M.: $C_{18}H_{21}F_2N_3O_4$

Exemplo 11: (5S)-N-{3-[3,5-difluór-4-(4-hidróxi-(4-metóxi metil) piperidin-1-il) fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il metil} acetamida

O exemplo 10 (54,86 g, 0,144 mol) foi suspenso em metanol (1100 mL) sob agitação em temperatura ambiente. Sódio metálico (4 g, 0,174 mol) foi adicionado em pequenas porções em 2 minutos à suspensão acima sob agitação. A mistura de reação foi aquecida para 40-42°C e foi agitada nesta temperatura por cerca de 40 horas. Após término da reação (TLC), o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obtenção de uma pasta espessa. A pasta espessa assim obtida foi gradualmente adicionada a água (1100 mL) sob agitação. Após a adição completa, o pH da suspensão aquosa foi ajustado para 7 através de adição de suficiente quantidade de ácido acético glacial. O sólido separado foi filtrado e o resíduo foi lavado com água. O sólido obtido foi ainda purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel para obtenção de produto como um sólido branco, 32,7 g, 55% de rendimento.

P.F.: 173-174°C; MS : $M+1 = 414$ (MH^+ , 100%); para F.M.: $C_{19}H_{25}F_2N_3O_5$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.0-7.1 (m, 2H, Ar-H), 6.0 (t, 1H, NH), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 1H), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.37-3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 2H, $-OCH_2$), 3.0-3.05 (m, 2H), 2.22 (bs, 1H, $-OH$), 2.04 (s, 3H, $COCH_3$), 1.70-1.75 (m, 4H).

Exemplo 12: (5S)-N-{3-[3,5-difluór-4-(4-fluór-(4-metóxi metil) piperidin-1-il) fenil]-2-oxo oxazolidin-5-il metil} acetamida

A uma solução de Exemplo 11 (0,475 g, 1,15 mmoles) em diclorometano (10 mL) foi adicionado DAST (0,232 g, 1,44 mmoles) e agitada por 8 horas a 0°C. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia de coluna para obter o produto como um sólido branco, 50 mg, em 10% de rendimento.

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

Exemplo 13: (5S)-N-{3-[3,5-difluór-4-(4-hidróxi-4-(2,2,2-trifluór etóxi metil) piperidin-1-il) fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il metil} acetamida

A uma solução de exemplo 10 (2,75 mmols) em 2,2,2-trifluór e-
tanol (10 mL) foi adicionado K₂CO₃ (4,40 mmols) e a resultante mistura agi-
tada a 25°C por 18 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo suspenso
em água (10 mL), bem agitado e extraído com acetato de etila (2x25 mL). O
extrato foi concentrado e o resíduo purificado sobre uma coluna de sílica gel
para obter o produto como um sólido branco em 58% de rendimento.

P.F.: 82-184°C e MS (M+1) = 482.1 (MH⁺, 100%) para F.M. = C₂₀H₂₄F₅N₃O₅.

Exemplo Teste Biológico 1

Os processos MIC *in vitro* de compostos testes foram determi-
nados essencialmente como descrito em WO 95/25106, US 5 668 286 e EP
0 750 618 B1.

Processo de Teste MIC

Culturas desenvolvidas por toda noite de organismos MRSA-032
em caldo de soja triptico foram diluídas em caldo Mueller Hinton para rende-
rem uma densidade ótica ajustando com padrão MacFarland tubo 0,5. Cultu-
ras foram ainda diluídas 1:10 em caldo Mueller Hinton. Usando inoculador
multipontos de Denley, 10⁴ células foram depositadas sobre agar Mueller
Hinton (Difco) contendo faixa de diluições de 2 vezes de compostos testes.
Estas placas foram incubadas por 24 horas a 35°C e resultados MIC anota-
dos. MIC é definida como a concentração mínima de droga que inibe orga-
nismos testes. Resultados de MIC do composto da invenção são tabulados
na Tabela 1.

Tabela-1: MIC do Exemplo-11

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

Exemplo Teste Biológico 2

Estudos fármacocinéticos orais (15 mg/kg p.^o) foram feitos em cães. Amostras de sangue foram coletadas em pontos de tempo de 0, 0,08 (não para oral), 0,25, 0,50, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0 e 24,0 h. Para facilitar dosagem IV e coleta de amostras de sangue, os cães foram implantados com cânula em veia cefálica. Soro obtido de amostras de sangue foi usado para análises baseadas em HPLC.

Amostras de soro foram extraídas através de técnica de extração de fase sólida usando cartuchos Water's OASIS HLB. Um sistema de detecção de arranjo de diodo-HPLC foi usado para análises. Amostras pre-

- paradas foram cromatografadas sobre uma coluna de fase reversa YMC-AM (150 x 4,6 mm diâmetro interno; 5 μ m) usando um tampão acetato de fase móvel isocrática (500 mmoles de acetato de amônio, pH 6,6) acetonitrila, 66:34% v/v (para um composto representativo da invenção) em uma taxa de
- 5 fluxo de 1 mL/minuto, medida em λ_{max} de 254 nm. Padrões analíticos preparados independentemente e amostras de controle de qualidade foram analisadas com cada conjunto de amostras desconhecidas.

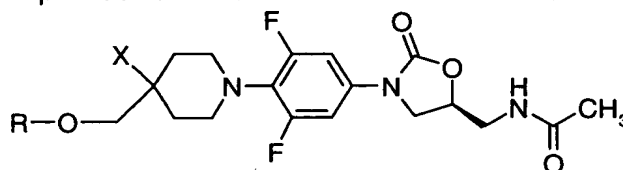
Tabela 2: Concentrações em soro entre 0-24 horas

| Ponto de Tempo (h) | Exemplo-11 |
|--------------------|-----------------|
| 0.0 | 0.0 |
| 0.25 | 4.14 |
| 0.5 | 5.41 |
| 1.0 | 8.76 |
| 2.0 | 11.42 |
| 3.0 | 10.97 |
| 4.0 | 10.37 |
| 5.0 | 8.81 |
| 6.0 | 7.28 \pm 2.14 |
| 8.0 | 5.82 \pm 1.58 |
| 10.0 | 4.50 \pm 1.03 |
| 12.0 | 3.47 \pm 1.25 |
| 24.0 | 2.19 \pm 1.91 |

- Resultado: A concentração de soro até 24 h está acima de valor MIC, após
- 10 dosagem.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos tendo a estrutura de Fórmula I:



Fórmula I

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ésteres, polimorfos, e-nantiômeros, ou diastereômeros farmaceuticamente aceitável, em que

5

X é OH ou F; e

R é CH₃, -(CH₂)_n-CF₃, -(CH₂)_n-CHF₂, em que n é 0, 1 ou 2.

2. Composto selecionado de:

(5S)-N-{3-[3,5-difluor-4-(4-hidróxi-(4-metóxi metil) piperidin-1-il) fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il metil} acetamida;

10

(5S)-N-{3-[3,5-difluor-4-(4-flúor-(4-metóxi metil) piperidin-1-il) fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il metil} acetamida;

(5S)-N-{3-[3,5-difluor-4-(4-hidróxi-4-(2,2,2-trifluor etóxi metil) piperidin-1-il) fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il metil} acetamida.

3. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade

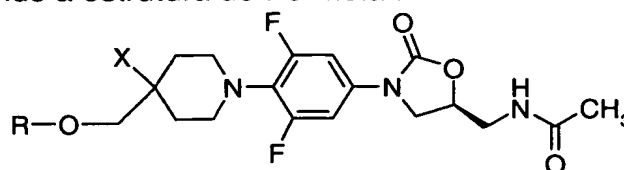
15

terapeuticamente efetiva de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, opcionalmente junto com carreadores, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

4. Método para tratamento ou prevenção de infecções microbiais

em um animal ou em um ser humano compreendendo administração ao dito animal ou ao ser humano, de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto tendo a estrutura de Fórmula I:

20



Fórmula I

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, ésteres, polimorfos, e-nantiômeros, ou diastereômeros farmaceuticamente aceitável, em que

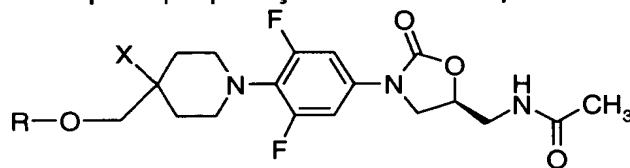
X é OH ou F; e

R é CH₃, -(CH₂)_n-CF₃, -(CH₂)_n-CHF₂, em que n é 0, 1 ou 2.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, em que as infecções microbiais são causadas por bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, bactérias aeróbicas, anaeróbicas ou bactérias atípicas.

5 6. Método para tratamento ou prevenção de infecções microbiais em um animal ou em um ser humano compreendendo administração ao dito animal ou ser humano, de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 3.

7. Método para preparação de um composto de Fórmula I,



Fórmula I

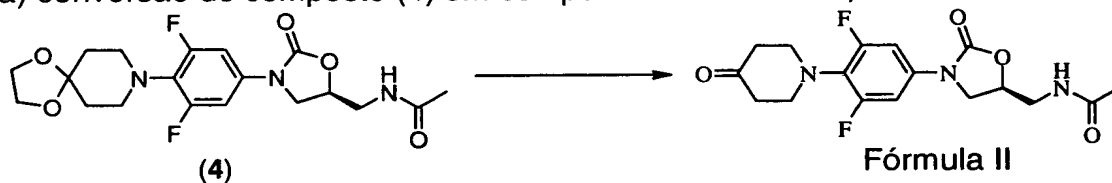
10 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos, ésteres, polimorfos, e-nantiômeros, ou diastereômeros farmacêuticamente aceitável, em que

X é OH ou F; e

R é CH₃, -(CH₂)_n-CF₃, -(CH₂)_n-CHF₂, em que n é 0, 1 ou 2;

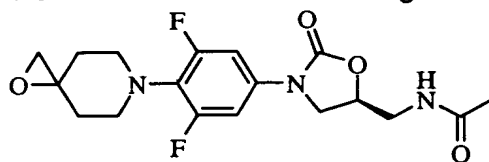
O processo compreendendo:

15 a) conversão de composto (4) em composto de Fórmula II;



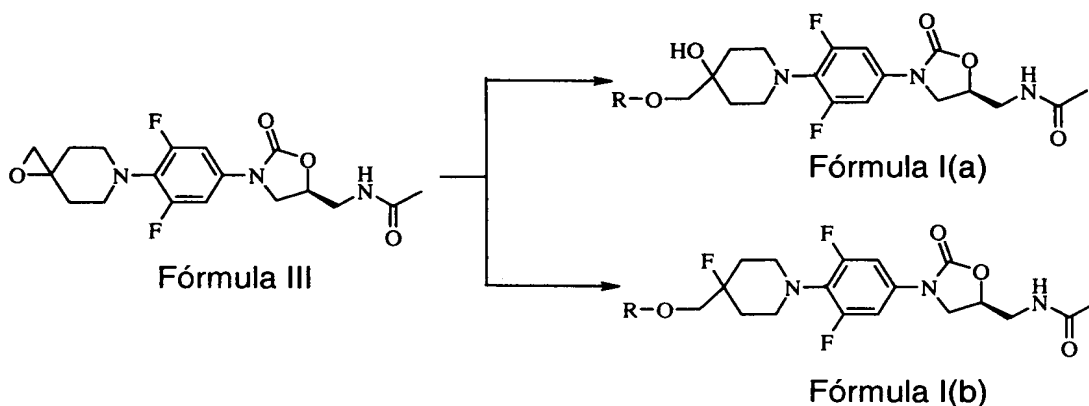
Fórmula II

b) conversão de carbonila de composto de Fórmula II em epóxido para formar um composto de Fórmula III usando um reagente apropriado; e



Fórmula III

c) abertura de epóxido de composto de Fórmula III para render um composto de Fórmula I(a) ou Fórmula I(b).



8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a conversão do composto (4) em um composto de Fórmula II compreende as seguintes etapas em qualquer ordem de reação apropriada:

a) hidrólise de grupo cetel para conversão em um grupo carbonila;

5 b) conversão de grupo mesilato em azida;

c) redução de azida a amina; e

d) acetilação de amina para formar acetamida.

9. Método de acordo com a reivindicação 7, em que o reagente apropriado é iodeto de trimetiloxossulfônio ou cloreto de trimetiloxossulfônio.

10 10. Método de acordo com a reivindicação 7, em que o epóxido é aberto usando um alcóxido ou um álcool em presença de uma base para render um composto de Fórmula I(a).

11. Método de acordo com a reivindicação 7, em que o epóxido é aberto usando HF – piridina 70% seguido por alquilação para render um
15 composto de Fórmula I(b).

12. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o alcóxido é metóxido de sódio.

13. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o álcool é metanol, trifluor metanol, difluor propanol ou trifluor propanol.

20 14. Método de acordo com a reivindicação 10, em que a base é carbonato de sódio, carbonato de potássio, t-butóxido de sódio ou t-butóxido de potássio.

25 15. Método de acordo com a reivindicação 7, ainda compreendendo conversão de composto de Fórmula I(a) em composto de Fórmula I(b) usando um agente de fluoração.

-
16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que o agente de fluoração é trifluoreto de dietil amino enxofre, trifluoreto de dimetil amino enxofre, trifluoreto de pirrolidino enxofre, N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexa flúor propil amina, N,N-dietil-1,2,3,3,3-penta flúor propenamina, fluoreto de hidrogênio ou fluoreto de tetra butil amônio.
- 5

RESUMO

Patente de Invenção: "PIPERIDINO FENILOXAZOLIDINONAS SUBSTITUÍDAS".

5 A presente invenção refere-se a certas piperidino fenil oxazolidinonas substituídas. Especificamente, a invenção refere-se a piperidino fenil oxazolidinonas dissustituídas geminalmente tendo atividade antimicrobial com aperfeiçoado perfil farmacocinético. A invenção também refere-se a processos para a preparação de compostos da presente invenção, composições farmacêuticas contendo os compostos da presente invenção e os pro-
10 cessos para tratamento ou prevenção de infecções microbiais usando os compostos da presente invenção.