



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

(21) **PI0610533-5 A2**

(22) Data de Depósito: 27/03/2006
(43) Data da Publicação: 29/06/2010
(RPI 2060)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 413/04
A61K 31/422
A61P 31/04

(54) Título: **7-FLÚOR-1,3-DIIDRO INDOL-2-ONA
OXAZOLIDINONAS COMO AGENTES
ANTIBACTERIAIS**

(30) Prioridade Unionista: 06/04/2005 US 60/668.715,
24/05/2005 US 60/684.033

(73) Titular(es): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

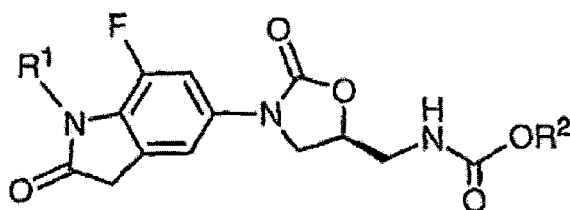
(72) Inventor(es): GARY WAYNE LUEHR, MIKHAIL FEDOR
GORDEEV, VARA PRASAD VENKATA NAGENDRA JOSYULA

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006000954 de 27/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/106427 de 12/10/2006

(57) Resumo: A presente invenção provê um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável onde R1 é C1-4 alquila, opcionalmente substituído com um átomo de flúor, ou R1 é um ciclo propila ou ciclo propil metila; e R2 é metila ou etila. Estes compostos são úteis como agentes antibacterianos.



"7-FLÚOR-1,3-DIIDRO INDOL-2-ONA OXAZOLIDINONAS
COMO AGENTES ANTIBACTERIAIS"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a derivados de 7-
5 flúor-1,3-diidro indol-2-ona oxazolidinona, seu uso como a-
gente antibacteriano, a composições farmacêuticas contendo
estes compostos e a processos para suas preparações.

Antecedentes da Invenção

Resistência antibacteriano é um problema de saúde
10 pública e clínica global que tem surgido com alarmante rapi-
dez em anos recentes e indubitavelmente aumentará no futuro
próximo. Resistência é um problema na comunidade assim como
em ambientes de cuidados de saúde, onde transmissão de bac-
térias é grandemente amplificada. Devido resistência a dro-
15 gas múltiplas ser um problema crescente, médicos são agora
confrontados com infecções para as quais não há terapia efe-
tiva. Como resultado, antibacterianos estruturalmente novos
com um novo modo de ação tornaram-se crescentemente impor-
tantes no tratamento de infecções bacterianas.

20 Entre agentes antibacterianos mais novos, compos-
tos oxazolidinona são a mais recente classe sintética de an-
timicrobiais. Esta invenção provê derivados 7-flúor-1,3-
diidro indol-2-ona oxazolidinona como inibidores de síntese
de proteína bacteriana para o tratamento de sérias infecções
25 causadas por um número de patógenos humanos e veterinários,
incluindo múltiplas linhagens resistentes de bactérias.

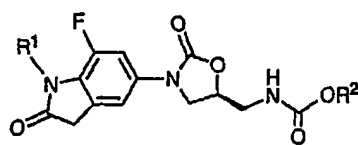
Exposição de Informação

WO 2003072553 mostra N-aril-2-oxazolidinona-5-

carboxamidas tendo atividade antibacteriana útil para tratamento de infecções microbiais. WO 200281470 mostra compostos oxazolidinona úteis para tratamento de infecção bacteriana. WO 200073301 mostra derivados de oxazolidinona bicíclicos
5 úteis como agentes antimicrobiais. WO 200032599 mostra derivados de oxazolidinona úteis para o tratamento de infecções microbiais. WO 200029396 mostra derivados 3-fenil-5-amino metil oxazolidinona úteis como agentes antibacterianos. WO 9937630 mostra derivados oxazolidinona incluindo bibliotecas
10 combinatoriais. DE 19604223 mostra novos compostos oxazolidinona substituídos úteis como agentes antibacterianos. DE 19649095 mostra compostos 5-(acil amino metil)-3-hetero aril oxazolidinona úteis como agentes antibacterianos. EP 694543 mostra derivados de oxazolidinona substituídos com hetero
15 arila úteis como agentes antibacterianos. EP 693491 mostra derivados 3-hetero aril-2-oxazolidinona úteis como agentes antibacterianos. EP 609905 mostra derivados indazolil, benzimidazolil e benzofrizxolil (??) oxazolidinona úteis como agentes antibacterianos. US 5164510 mostra 5-indolinil o-
20 xazolidin-2-ona(s) úteis como agentes antibacterianos. WO 04/074282 mostra indolino oxazolidinonas e seus derivados. O pedido de patente provisório US 60/599822 mostra oxazolidinonas contendo oxiindóis como agentes antibacterianos.

Resumo da Invenção

25 A presente invenção provê um composto de fórmula I



I

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável onde R^1 é C_{1-4} alquila, opcionalmente substituído com um átomo de flúor, ou R^1 é um ciclo propila ou ciclo propil metila; e R^2 metila ou etila.

5 Em um outro aspecto, a presente invenção também provê composições farmacêuticas que compreendem um carreador farmaceuticamente aceitável e um composto de fórmula I, processos para tratamento de infecções microbianas em um mamífero através de administração, a um mamífero em necessidade,
10 de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um uso de um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para preparação de um medicamento para tratamento de infecções microbianas.

15 Descrição Detalhada da Invenção

A menos que de outro modo estabelecido, os seguintes termos usados no relatório descritivo e reivindicações têm os significados dados abaixo.

O teor de átomos de carbono de várias metades con-
20 tendo hidrocarboneto é indicado por um prefixo designando o número mínimo e máximo de átomos de carbono na metade, isto é, o prefixo C_{i-j} indica uma metade do inteiro "i" ao inteiro "j" átomos de carbono, inclusive. Assim, por exemplo, C_{1-6} alquila refere-se a alquila de um a seis átomos de carbono,

inclusive.

O termo alquila refere-se a ambos grupos ramificados e retos, mas referência a um radical individual como "propila" abrange somente o radical de cadeia reta, um isô-
5 mero de cadeia ramificada tal como "isopropila" sendo especificamente referido.

O termo "C₃₋₅ ciclo alquila" refere-se a um grupo hidrocarboneto monovalente saturado cíclico de três a cinco átomos de carbono, por exemplo, ciclo propila, e semelhantes.
10 tes.

O termo "carreador farmacêuticamente aceitável" significa um carreador que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é genericamente segura, não-tóxica e nem biologicamente nem de outro modo indesejável, e inclui
15 um carreador que é aceitável para uso veterinário assim como uso farmacêutico humano. "Um carreador farmacêuticamente aceitável" como usado no relatório descritivo e reivindicações inclui um ou mais de um tal carreador.

O termo "mamífero" refere-se a um humano ou animais de sangue quente incluindo criações e animais companheiros. Criações refere-se a animais apropriados para consumo humano de carne. Exemplos incluem porcos, gado, galinhas, peixes, perus, coelhos, etc. Animais companheiros refere-se a animais mantidos como domésticos tais como cães,
25 gatos, etc.

O termo "opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância descrita subsequente pode, mas não precisa, ocorrer, e que a descrição inclui exem-

plos onde o evento ou circunstância ocorre e exemplos onde não ocorre.

O termo "tratando" ou "tratamento" de uma doença inclui: (1) prevenção de doença, isto é, fazendo com que os
5 sintomas clínicos da doença não se desenvolvam em um mamífero que pode ser exposto a, ou predisposto à doença mas ainda não experimenta ou mostra sintomas da doença; (2) inibição de doença, isto é, impedindo ou reduzindo o desenvolvimento da doença ou seus sintomas clínicos; ou (3) aliviando a do-
10 ença, isto é, causando regressão da doença ou seus sintomas clínicos.

O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" significa uma quantidade de um composto que, quando administrada a um mamífero para tratamento de uma doença, é suficiente
15 para efetuar tal tratamento para a doença. A "quantidade terapeuticamente efetiva" irá variar dependendo do composto, a doença e sua severidade e a idade, peso, etc., do mamífero a ser tratado.

Compostos que têm a mesma fórmula molecular mas
20 diferem na natureza ou sequência de ligação de seus átomos ou o arranjo de seus átomos no espaço são chamados "isômeros". Isômeros que diferem no arranjo de seus átomos no espaço são chamados "estereoisômeros".

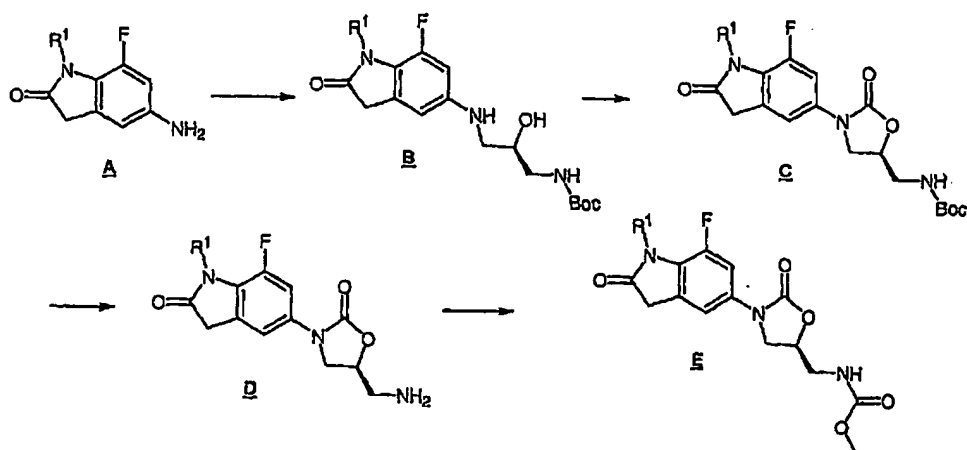
Será apreciado por aqueles versados na técnica que
25 compostos da invenção tendo um centro quiral podem ser isolados em formas opticamente ativas e racêmicas. Eles também podem exibir polimorfismo. É para ser entendido que a presente invenção abrange qualquer forma racêmica, opticamente

ativa, polimórfica, tautomérica ou estereoisomérica, ou suas misturas, de um composto da invenção, que possui as propriedades úteis aqui descritas, sendo bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas (por exemplo, através
5 de resolução da forma racêmica através de técnicas de recristalização, através de síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos, através de síntese quiral, ou através de separação cromatográfica usando uma fase estacionária quiral) e como determinar atividade anti-viral usando
10 os testes padrões aqui descritos, ou usando outros testes similares que são bem conhecidos na técnica.

Os compostos da presente invenção são genericamente nomeados de acordo com o sistema de nomenclatura IUPAC ou CAS. Abreviaturas, que são bem conhecidas por aqueles versados na técnica, podem ser usadas (por exemplo, "Ph" para fenila , "Me" para metila, "Et" para etila, "h" para uma hora ou horas e "rt" para temperatura ambiente).

Os esquemas I e II descrevem a preparação de compostos da presente invenção. Os materiais de partida são
20 preparados através de procedimentos descritos nestes esquemas ou através de procedimentos conhecidos por aqueles versados na técnica.

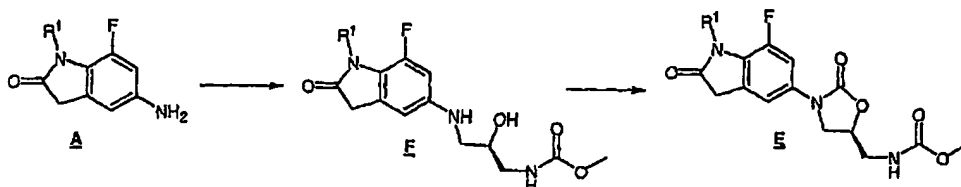
Esquema I



De acordo com o Esquema I, a 5-amino-7-fluór-1,3-diidro indol-2-ona N-substituída (A) é reagida com t-butil éster de ácido (S)-oxiranil metil carbâmico na Presença de um ácido de Lewis tal como triflúor metano sulfonato de lítio em um solvente apropriado como acetonitrila em uma apropriada temperatura. t-butil éster de ácido (S)-oxiranil metil carbâmico pode ser convenientemente preparado seguindo processos descritos em WO 02/32857 e WO 02/85849. O amino álcool (B) então pode ter anel fechado usando 1,1-carbonil imidazol em solventes como acetonitrila ou tetraidrofurano em uma apropriada temperatura ou usando fosgênio em solvente tal como cloreto de metileno ou tolueno em uma apropriada temperatura. Grupo Boc em (C) pode ser desprotegido sob condições ácidas (usando ácidos como ácido triflúor acético ou ácido clorídrico; referência: T.W. Greene e P.G.M. Wuts em Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, John Wiley & Sons) em um solvente apropriado como cloreto de metileno ou dioxano. A amina em (D) ainda pode ser convertida ao correspondente carbamato de metila através de tratamento com cloreto de metila ou carbonato de dimetila na presença de

apropriadas bases como trietilamina ou piridina para composto (E).

Esquema II



Em um Esquema alternativo (Esquema II) composto (A) pode ser reagido com metil éster de ácido (S)-oxiranil metil carbâmico (WO 99/52885; US 6417403) como descrito em EP 99/00097. O amino álcool (F) então pode ter o anel fechado para render oxazolidinonas (E) usando 1,1-carbonil imidazol em solventes como acetonitrila ou tetraidrofurano em uma temperatura apropriada ou usando fosgênio em solvente tal como cloreto de metileno ou tolueno em uma temperatura apropriada.

Intermediários 5-amino-1,3-diidro indol-2-ona N-substituída (A) podem ser preparados usando qualquer um dos procedimentos sintéticos descritos em J.A. Joule, Science of Synthesis, 2001, 10.13, 361-653pp.

A invenção também pode prover novos intermediários e novos processos que são úteis para preparação de compostos de fórmula I.

Usos Médico e Veterinário

É conhecido que como uma classe de composto químico, oxazolidinonas genericamente inibem monoamina oxidase

(MAO), a enzima responsável por prevenção de elevação aguda de pressão sangüínea pela amina endógena e de dieta, tiramina. Da mesma maneira, há uma demanda pela descoberta de antibióticos oxazolidinona, que possuam mínima atividade inibidora de MAO para diminuir risco de potenciais interações droga - droga. Foi verificado que, compostos da presente invenção têm atividade inibidora de MAO inesperadamente fraca, o que indica que eles possuem a capacidade de minimizar ou eliminar potenciais interações droga - droga uma vez que forte inibição de monoamina oxidase pode resultar em alteradas taxas de depuração para outros compostos normalmente metabolizados pela mesma, incluindo vários compostos farmacêuticos.

Os compostos da presente invenção podem ser usados para o tratamento de infecções bacterianas Gram-positiva, infecciosas, causadas por uma variedade de organismos bacterianos, incluindo aqueles que requerem terapia de longo termo (>28 dias).

Exemplos dos organismos bacterianos incluem bactérias Gram-positivas como staphylococci de resistência múltipla, por exemplo, *S. aureus* e *S. epidermidis*; streptococci de resistência múltipla, por exemplo, *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*; e Enterococci de resistência múltipla, por exemplo, *E. faecalis*; bactérias aeróbicas Gram-negativas como *Haemophilus*, por exemplo, *H. influenzae* e *Moraxella*, por exemplo, *M. catarrhalis*; assim como organismos anaeróbicos como as espécies bacteróides e clostridia, e organismos resistentes a ácido como Micobactérias, por exemplo, *M. tuber-*

culosis; e/ou *Mycobacterium avium*. Outros exemplos incluem *Escherichia*, por exemplo, *E. coli*, micróbios intercelulares, por exemplo, *Clamidia* e *Rickettsia*.

Exemplos de infecções que podem ser tratadas com os compostos da presente invenção incluem infecções de sistema nervoso central, infecções do ouvido externo, infecções do ouvido médio, como otite média aguda, infecções dos seios cranianos, infecções de olhos, infecções da cavidade oral, tais como infecções dos dentes, gengivas e mucosa, infecções do trato respiratório superior, infecções de trato respiratório inferior, infecções genito-urinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, infecções de osso e junta, infecções de estrutura de pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, e profilaxia antibacteriana em pacientes imuno-suprimidas, como pacientes recebendo quimioterapia de câncer, ou pacientes de transplante de órgão. Especificamente, doenças infecciosas que podem ser tratadas com os compostos da presente invenção são infecções gram-positivas como osteomielite, endocardite e pé diabético.

Atividades de Inibição de monoamina oxidase e antibacteriana

A atividade antibacteriana in vitro dos compostos da presente invenção pode ser avaliada seguindo procedimentos recomendados em (1) National Committee for Clinical Laboratory Standards (Jan. 2003), Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically, Approved Standard (6th ed), M7-A6, NCCLS, Wayne, PA; (2) Na-

tional Committee for Clinical Laboratory Standards (Mar. 2001), Methods for antimicrobial susceptibility testing of anerobic bactéria, Approved Standard (5th ed), M11-A4, NCCLS, Wayne, PA; (3) National Committee for Clinical Laboratory Standards (Jan. 2003), MIC testing supplemental tables, M100-S13 (para uso com M7-A6), NCCLS, Wayne, PA; e (4) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. Manual of Clinical Microbiology (8th ed) Wahington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003. A atividade antibacteriana pode ser apresentada na forma de valor MIC. O valor MIC é a concentração mais baixa de droga que preveniu macroscopicamente crescimento visível sob as condições do teste.

O seguinte procedimento pode avaliar atividade de inibição de monoamina oxidase dos compostos da presente invenção:

Inibição de MAO-A e B foi analisada através de medição de inibição de conversão de um substrato MAO, 1-metil-4-(1-metil-2-pirril)-1,2,3,6-tetraidro piridina, a seu metabólito diidro piridínio ($\lambda = 421 \text{ nm}$). A concentração de substrato foi igual à K_m (64 μM para MAO-A e 43 μM para MAO-B). A concentração de MAO-A foi 0,01 mg/mL, e a concentração de MAO-B foi 0,008 mg/mL. Cada inibidor foi testado em sete concentrações. Porcentagem de inibição em cada concentração foi estabelecida em relação à taxa controle não-inibida, e os valores de IC_{50} e K_i foram calculados. Um baixo valor de K_i indica que o inibidor testado possui uma habilidade de ligação firme a enzima MAO, assim, é um forte inibidor de MAO.

Resultados dos testes de atividade de inibição de monoamina oxidase e antibacteriana para Exemplos 1 e 2 são mostrados na Tabela 1. As atividades antibacterianas são mostradas na Tabela 2.

Tabela 1

Parâmetros	Exemplo 1	Exemplo 2
<i>S. aureus</i> (LORSA) MIC ₉₀ (µg/mL)	4	4
<i>S. pneumoniae</i> (LRSA) MIC ₉₀ (µg/mL)	4	2
<i>E. faecalis</i> (VREF) MIC ₉₀ (µg/mL)	4	2
<i>E. faecium</i> (VREF) MIC ₉₀ (µg/mL)	4	2
MAO-A K _i (µM)	722	>500
MAO-B K _i (µM)	52,6	3,17

Tabela 2

Resultados de atividade antibacteriana in vitro
MIC₉₀ (µg/mL)

Nº de Exemplo	<i>S. aureus</i> UC-76 AS-1	<i>S. pneumoniae</i> SV1 SP-3	<i>E. faecalis</i> MGH-2 EF 1-1
3	4	4	2
4	4	4	2
5	8	4	8
6	8	8	8
7	4	4	4

ma nativa ou como um sal. Em casos onde formando um sal de base ou ácido não-tóxico, administração do composto como um sal farmacêuticamente aceitável pode ser apropriado. Exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção incluem sais inorgânicos como cloridrato, bromidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato, sais carbonato, e sais orgânicos como tosilato, metano sulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, etoglutarato, e glicero fosfato.

10 Sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser obtidos usando-se procedimentos padrões bem conhecidos na técnica, por exemplo, reação de um composto suficientemente básico tal como uma amina com um ácido apropriado rendendo um anion fisiologicamente aceitável. Sais de metais alcalinos
15 (por exemplo, sódio, potássio ou lítio) ou de metais alcalinos terrosos (por exemplo, cálcio) de ácidos carboxílicos também podem ser fabricados.

Rotas de Administração

Em uso terapêutico para tratamento, ou combate, de
20 infecções bacterianas em um mamífero (isto é, humanos e animais), um composto da presente invenção ou suas composições farmacêuticas pode ser administrado oralmente, parenteralmente, topicamente, retalmente, transmucosalmente ou intestinalmente.

25 Administrações parenterais incluem injeções indiretas para geração de um efeito sistêmico ou injeções diretas para a área afligida. Exemplos de administrações parenterais são injeções subcutâneas, intravenosas, intramuscula-

res, intradérmicas, intratecais, intraoculares, intranasais, intraventriculares ou técnicas de infusão.

Administrações tópicas incluem o tratamento de áreas ou órgãos infecciosos facilmente acessíveis através de aplicação local, tais como, olhos, ouvidos incluindo infecções de ouvido externo e médio, vaginal, ferimento aberto, peles incluindo a pele e superfície e as estruturas dérmicas subjacentes, ou outro trato intestinal inferior. Elas também incluem liberação transdérmica para gerar um efeito sistêmico.

A administração retal inclui a forma de supositórios.

A administração transmucosa inclui aerossol nasal ou aplicações de inalação.

As rotas preferidas de administração são oral e parenteral.

Composição / Formulação

Composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas através de processos bem conhecidos na técnica, por exemplo, por meio de convencionais processos de mistura, dissolução, granulação, fabricação de drágea, levigação, emulsificação, encapsulação, arraste, liofilização ou secagem de espargimento.

Composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção podem ser formuladas em maneira convencional usando um ou mais carreadores fisiologicamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares, que facilitam processamento dos compostos ativos em preparações, que podem

ser usados farmacêuticamente. Própria formulação é dependente da rota de administração escolhida.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados através de combinação de compostos ativos com
5 carreadores farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Tais carreadores permitem os compostos da invenção serem formulados como comprimidos, pílulas, losangos, drágeas, cápsulas, líquidos, soluções, emulsões, géis, xaropes, pastas, suspensões e semelhantes, para ingestão oral por um
10 paciente. Um carreador pode ser pelo menos uma substância, que também pode funcionar como um diluente, agente aromatizante, solubilizador, lubrificante, agente de suspensão, ligante, agente de desintegração de comprimido, e agente de encapsulação. Exemplos de tais carreadores ou excipientes
15 incluem, mas não são limitados a, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, sucrose, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, amidos, gelatina, materiais celulósicos, cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau ou pulverizado, polímeros tais como polietileno glicóis e
20 outros materiais farmacêuticos aceitáveis.

Núcleos de drágeas são providos com apropriados revestimentos. Para este propósito, soluções concentradas de açúcar podem ser usadas as quais opcionalmente podem conter
goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol,
25 polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de lacas, e apropriados solventes orgânicos ou misturas de solventes. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de comprimidos ou drágeas para identificação ou

para caracterização de diferentes combinações de doses de composto ativo.

Composições farmacêuticas, que podem ser usadas oralmente, incluem cápsulas adaptar - empurrar fabricadas de
5 gelatina, assim como cápsulas seladas, moles, fabricadas de gelatina e um plastificante, como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de adaptar - empurrar podem conter os ingredientes ativos em uma mistura com material de enchimento tal como lactose, um ligante como amido, e/ou um lubrificante como
10 talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos apropriados, como óleos graxos, parafina líquida, polietileno glicóis líquidos, cremofor, capmul, mono-, di- ou triglicerídeos de cadeia média
15 ou longa. Estabilizadores também podem ser adicionados nestas formulações.

Composições em forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Por exemplo, podem ser providas soluções dos compostos desta invenção dissolvidos em água e sis-
20 temas de água - propileno glicol e água - polietileno glicol, opcionalmente contendo apropriados agentes corantes convencionais, agentes aromatizantes, estabilizadores e agentes espessantes.

Os compostos também podem ser formulados para ad-
25 ministração parenteral, por exemplo, através de injeções, injeção de grande quantidade ou infusão contínua. Formulações para administração parenteral podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em re-

cipientes multi-doses, com um preservativo adicionado. As composições podem tomar formas tais como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter materiais de formulação como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão.

Para injeção, os compostos da invenção podem ser formulados em solução aquosa, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis ou tampão de solução salina fisiológica. Apropriados agentes de tamponamento incluem ortofosfato de tri-sódio, bicarbonato de sódio, citrato de sódio, N-metil glucamina, L(+)-lisina e L(+)-arginina.

Administrações parenterais também incluem soluções aquosas de uma forma solúvel em água, tal como, sem limitação, um sal, do composto ativo. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas em um veículo lipofílico. Apropriados veículos lipofílicos incluem óleos graxos como óleo de sésamo, ésteres de ácidos graxos sintéticos como oleato de etila e triglicerídeos, ou materiais tais como lipossomas. Suspensões de injeção aquosa podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, como sódio carboxi metil celulose, sorbitol ou dextrano. Opционаlmente, a suspensão também pode conter apropriados estabilizantes e/ou agentes que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar em forma pulverizada para constituição com um veículo apropriado, por exemplo, água livre de pirogênio, estéril, antes

de uso. Para administração de supositório, os compostos também podem ser formulados através de mistura de agente com um apropriado excipiente não-irritante, que é sólido em temperatura ambiente mas líquido em temperatura retal e por isso
5 fundirá no reto para liberar a droga. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e outros glicerídeos.

Para administração por inalação, compostos da presente invenção podem ser convenientemente liberados através de um spray aerossol na forma de solução, pulverizado seco,
10 ou suspensões. O aerossol pode usar uma embalagem pressurizada ou um nebulizador e um apropriado propelente. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser controlada através de provimento de uma válvula para liberar uma quantidade medida. Cápsulas e cartuchos de, por exemplo,
15 gelatina para uso em um inalador podem ser formuladas contendo uma base pulverizada tal como lactose ou amido.

Para aplicações tópicas, a composição farmacêutica pode ser formulada em uma pomada apropriada contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais carreadores.
20 res. Carreadores para administração tópica dos compostos desta invenção incluem, mas não são limitados a, óleo mineral, petrolatum líquido, petrolatum branco, propileno glicol, polioxietileno, composto polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas
25 podem ser formuladas em uma loção apropriada como suspensões, emulsão, ou creme contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis. Apropriados carreadores incluem, mas

não são limitados a, óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, álcool cetearílico, 2-octil dodecanol, álcool benzílico e água.

Para usos oftálmicos e de otite, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril de pH ajustado, isotônica, ou preferivelmente, como soluções em solução salina estéril de pH ajustado, isotônica, com ou sem um preservativo como um cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma pomada tal como petrolatum.

Em adição às formulações descritas anteriormente, os compostos também podem ser formulados como preparações depósito. Tais formulações de longa atuação podem estar na forma de implantes. Um composto desta invenção pode ser formulado para esta rota de administração com apropriados polímeros, materiais hidrofóbicos, ou como um derivado moderadamente solúvel tal como, sem limitação, um sal fracamente solúvel.

Adicionalmente, os compostos podem ser liberados usando um sistema de liberação sustentada. Vários materiais de liberação sustentada foram estabelecidos e são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Cápsulas de liberação sustentada podem, dependendo de sua natureza química, liberar os compostos por 24 horas ou até vários dias.

Dosagem

Composições farmacêuticas apropriadas para uso na presente invenção incluem composições onde os ingredientes

ativos estão contidos em uma quantidade suficiente para obtenção de propósito pretendido, isto é, o tratamento ou prevenção de doenças infecciosas. Mais especificamente, uma quantidade terapeuticamente efetiva significa uma quantidade
5 de composto efetiva para prevenir, aliviar, ou melhorar sintomas de doença ou prolongar a sobrevivência do sujeito sendo tratado.

A quantidade de componente ativo, que é o composto desta invenção, na composição farmacêutica e sua forma de
10 dosagem unitária pode ser variada ou ajustada amplamente dependendo da maneira de administração, a potência do particular composto e a desejada concentração. Determinação de uma quantidade terapeuticamente efetiva está dentro da capacidade daqueles versados na técnica. Genericamente, a quantidade
15 de componente ativo variará entre 0,5% a 90% em peso da composição.

Genericamente, uma quantidade terapeuticamente efetiva de dosagem de componente ativo estará na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 400 mg/kg de peso de corpo / dia,
20 mais preferivelmente cerca de 1,0 a cerca de 50 mg/kg de peso corpo / dia. É para ser entendido que as dosagens podem variar dependendo dos requisitos de cada sujeito e a severidade da infecção bacteriana sendo tratada. Em média, a quantidade efetiva de componente ativo é cerca de 200 mg a 800
25 mg e preferivelmente 600 mg por dia.

A dose desejada pode ser convenientemente apresentada em uma dose simples ou como doses divididas administradas em intervalos apropriados, por exemplo, como duas, três,

quatro ou mais sub-doses por dia. A própria sub-dose pode ser ainda dividida, por exemplo, em um número de administrações frouxamente espaçadas discretas; tais como inalações múltiplas a partir de um insuflador ou através de aplicação
5 de uma pluralidade de gotas no olho.

Também, é para ser entendido que a dosagem inicial administrada pode ser aumentada além de nível superior acima de modo a obter rapidamente a desejada concentração em plasma. Por outro lado, a dosagem inicial pode ser menor que a
10 ótima e a dosagem diária pode ser progressivamente aumentada durante o curso de tratamento dependendo da particular situação. Se desejado, a dose diária também pode ser dividida em doses múltiplas para administração, por exemplo, duas quatro vezes por dia.

15 Em casos de administração local ou tomada seletiva, a concentração local efetiva da droga pode não estar relacionada a concentração em plasma e outros procedimentos conhecidos na técnica podem ser usados para determinar a desejada quantidade de dosagem.

20 Os compostos desta invenção podem ser preparados de acordo com um ou mais dos processos discutidos abaixo. Todos os materiais de partida ou são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de procedimentos que podem ser bem conhecidos por aqueles versados em química orgânica. Também, na discussão de preparações abaixo, as seguintes abreviaturas têm os seguintes significados. Se uma
25 abreviatura não é definida, ela tem seu significado genericamente aceito.

	bm	=multipleteo amplo
	BOC	=t-butoxi carbonila
	bd	=dubleto amplo
	bs	=sinleto amplo
5	bt	=tripleteo amplo
	CDI	=carbodiimidazol
	d	=dubleto
	dd	=dubleto de dubletos
	dq	=dubleto de quartetos
10	dt	=dubleto de tripletos
	dm	=dubleto de multipletos
	DMF	=dimetil formamida
	DMAP	=dimetil amino piridina
	DIEA	=diisopropil etil amina
15	DMSO	=sulfóxido de dimetila
	eq.	=equivalentes
	g	=gramas
	h	=horas
	HPLC	=cromatografia líquida de alta pressão
20	HATU=N-óxido de hexa flúor fosfato de N-[(dimetil amino)-1H-1,2,3-triazol=[4,5-b] piridin-1-il metileno]-N-metil metanaminium	
	LG	=grupo de saída
	m	=multipleteo
25	M	=molar
	M%	=porcentagem molar
	max	=máximo
	meq	=miliequivalente

	mg	=miligrama
	mL	=mililitro
	mm	=milímetro
	mmol	=milimol
5	q	=quarteto
	s	=singleto
	t ou tr	=triplete
	TBS	=tributil silila
	TFA	=ácido triflúor acético
10	THF	=tetraidrofurano
	TLC	=cromatografia de camada fina
	p-TLC	=cromatografia de camada fina preparativa
	μL	=microlitro
	N	=normalidade
15	MeOH	=metanol
	DCM	=diclorometano
	HCl	=ácido clorídrico
	ACN	=acetonitrila
	MS	=espectrometria de massa
20	rt	=temperatura ambiente
	EtOAc	=acetato de etila
	EtO	=etoxi
	Ac	=acetato
	NMP	=1-metil-2-pirrolidinona
25	J	=constante de acoplamento
	RMN	=ressonância nuclear magnética
	MHz	=megahertz
	Hz	=hertz

m/z =razão de massa para carga

min =minutos

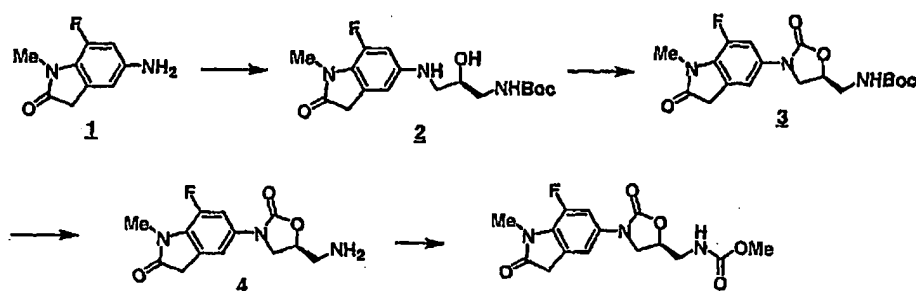
Boc =t-butoxi carbonila

CBZ =benziloxi carbonila

5 DCC =1,3-diciclo hexil carbo diimida

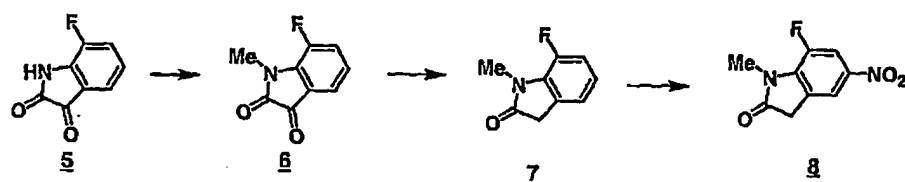
PyBop =hexa flúor fosfato de benzotriazol-1-il oxi
tris-pirrolidino fosfônio

Exemplo 1.Preparação de metil éster de ácido (5S)-
[3-(7-flúor-1-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo
10 oxazolidin-5-il metil] carbâmico



Etapa 1:Preparação de 7-flúor-1-metil-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (8)

Processo A



Etapa 1a:Preparação de 7-flúor-1-metil-1H-indol-2,3-diona (6)

7-flúor-1H-indol-2,3-diona (5, preparada de acordo com o processo de Gassman como descrito na patente US 4 188 325, 3,00 g, 0,182 mol), iodometano (3,40 mL, 0,545 moles) e carbonato de potássio (4,92 g, 0,0363 moles) em DMF (15 mL) são agitados em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação é diluída com água fria e o resultante precipitado filtrado e secado para render o composto título como um sólido. HPLC r.t. 4,01 minutos; MS para $C_9H_6FNO_2$ m/z 180,0 (M+H)⁺.

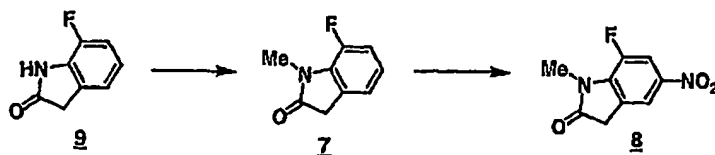
10 Etapa 1b:Preparação de 7-flúor-1-metil-1,3-diidro indol-2-ona (7)

7-flúor-1-metil-1H-indol-2,3-diona (6, 2,48 g, 0,0138 mol) é aquecida com hidrato de hidrazina puro (30 mL) a 130°C por 30 minutos. A mistura é resfriada, diluída com 15 água gelada e extraída com acetato de etila. O extrato é lavado com salmoura, secado (Na_2SO_4), e evaporado para render o composto título como um sólido. HPLC r.t. 4,07 minutos; MS para C_9H_8FNO m/z 165,16 (M+H)⁺.

20 Etapa 1c:Preparação de 7-flúor-1-metil-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (8)

7-flúor-1-metil-1,3-diidro indol-2-ona (7, 2,00 g, 0,0119 mol) é adicionada em porções a ácido nítrico 70% (10 mL) a -10°C. Após a adição ser completa, a reação é deixada aquecer para temperatura ambiente e então agitada por 20 ho- 25 ras. A mistura é diluída com água gelada e o resultante precipitado filtrado, lavado com água, e secado sob vácuo para render o composto título como um sólido. HPLC r.t. 4,40 minutos.

Processo B



Etapa 1a: Preparação de 7-flúor-1-metil-1,3-diidro indol-2-ona (7)

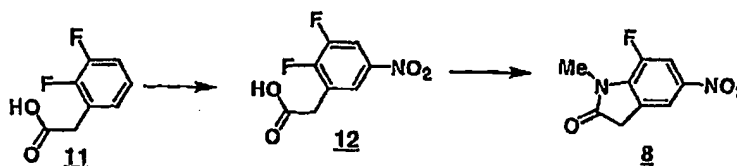
Esta é similar ao procedimento descrito em G.W. Rewcastle, B.D. Palmer, E.M. Dobrusin, D.W. Fry, A.J. Kracker and W.A. Deny, Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37, 2033-2042. Uma suspensão da 7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona (9, 1,0 g, 6,62 mmoles) em H₂O (30 mL) e NaOH (0,397 g, 9,92 mmoles, 1,50 eq.) foi tratada com sulfato de dimetila (1,24 g, 9,86 mmoles, 1,49 eq., 0,933 mL; adicionado todo de uma vez) e aquecida a 100°C por aproximadamente 10 minutos, e então deixada resfriar para cerca de 50°C. 1,0 eq. adicional de NaOH (0,265g) e então 1 eq. adicional de sulfato de dimetila (0,835 g, 0,626 mL) foram adicionados. Novamente aquecida para 100°C por aproximadamente 10 minutos. Então resfriada para 0°C em um banho de gelo e agitada e então filtrada livre de sólidos, lavada várias vezes com água e seca sobre um funil de Buchner sob vácuo por toda noite para render o composto título como um sólido. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-D) δ ppm 3,4 (d, J= 2,5 Hz, 3H) 3,5 (s, 2H) 6,9 (m, 3H).

Etapa 1b: Preparação de 7-flúor-1-metil-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (8)

A uma suspensão em agitação de ácido trifluor acético (15 mL) e nitrato de sódio (0,381 g, 4,48 mmoles) foi adicionada 7-flúor-1-metil-1,3-diidro indol-2-ona (7, 0,740 g, 4,48 mmoles) e a reação agitada em temperatura ambiente.

5 Após 3 ½ horas o material foi vertido sobre água gelada, filtrando o resultante precipitado. Secado sobre funil de buchner sob vácuo por toda noite para render o composto título. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-D) δ ppm 3,4 (d, $J = 2,7$ Hz, 3H) 3,6 (s, 2H) 8,0 (m, 2H).

Processo C



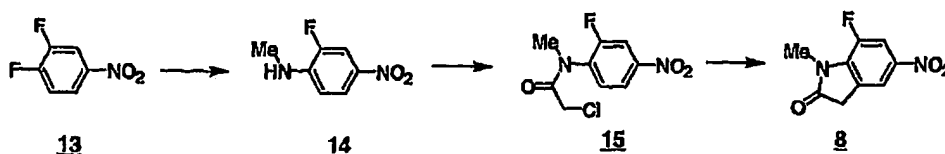
10 Etapa 1a: Preparação de ácido (2,3-diflúor-5-nitro fenil) acético (12)

Ácido (2,3-diflúor fenil) acético (11, 5 g, 0,0290 mol) é dissolvido em ácido sulfúrico concentrado (20 mL) e a resultante solução resfriada para -10°C com agitação vigorosa. Uma solução de ácido nítrico (1,88 mL, 69,3%, 0,0290 mol) e ácido sulfúrico (2 mL) é adicionada em gotas em uma taxa de modo que a temperatura permanece abaixo de -5°C . A pasta espessada é agitada por 15 minutos e então vertida sobre gelo. O resultante precipitado branco é filtrado e seco-
do sob vácuo (6,3 g, 99%) e consiste em uma mistura 50/50 de 5 e 6- NO_2 regioisômeros apropriados para uso diretamente na etapa seguinte.

Etapa 1b:Preparação de 7-flúor-1-metil-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (8)

Ácido (2,3-diflúor-5-nitro fenil) acético bruto (12, 1,00 g, 0,00461 mol) e uma solução 40% de metil amina em água (3 eq., 1,20 mL, 0,0138 mol) são misturados em DMSO (5 mL) e agitados em 45°C por 1 hora. Ácido clorídrico 2N (20 mL) é adicionado em uma porção e a mistura agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação é extraída com acetato de etila e o extrato lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, secado (MgSO₄) e evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna instantânea (50% acetato de etila / hexano) para render o composto título como um sólido. HPLC r.t. 4,4 minutos.

Processo D



Etapa 1a:Preparação de (2-flúor-4-nitro fenil) metil amina (14)

A 3,4-diflúor nitro benzeno (13, 5,0 g, 31,4 mmol) tomado em sulfóxido de dimetila (30 mL) foi adicionada metil amina 40% em porções. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi diluída com 150 mL de água e o resultante precipitado foi filtrado e secado sob vácuo para obter sólido (5,34 g) em 98% de rendimento isolado.

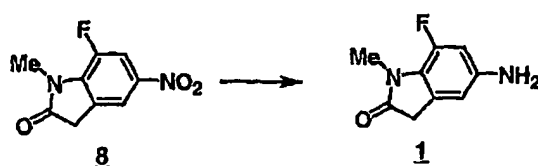
Etapa 1b:Preparação de 2-cloro-N-(2-flúor-4-nitro
fenil)-N-metil acetamida (15)

Cloreto de cloro acetila (1,87 mL, 0,0235 mol) é
adicionado a (2-flúor-4-nitro fenil) metil amina (14, 2,00
5 g, 0,0118 mol) em tolueno (20 mL) e a mistura refluxada por
3 horas. A mistura é evaporada sob vácuo e o resíduo tritu-
rado com etanol para render o composto título como um sólido
branco. HPLC r.t. 4,57 minutos; MS para $C_9H_8ClFN_2O_3$ m/z 247
(M+H)⁺.

10 Etapa 1c:Preparação de 7-flúor-1-metil-5-nitro-
1,3-diidro indol-2-ona (8)

Seguindo o processo descrito por Hennessy and Bu-
chwald em J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 12084-12085, 2-
cloro-N-(2-flúor-4-nitro fenil)-N-metil acetamida (15, 1,00
15 g, 4,05 moles), acetato de paládio (27,3 mg, 0,122 mmol) e
2-(di-t-butil fosfino) bifenila (72,5 mg, 0,243 mmol) são
colocados sob uma atmosfera de nitrogênio, e tolueno (20 mL)
e trietilamina (0,85 mL, 6,08 mmoles) são adicionados via
seringa. A reação é aquecida a 80°C por 4 horas e então eva-
20 porada à secura. O resíduo escuro é purificado por PTLC (di-
clorometano) para render o composto título como um sólido
amarronzado - laranja. HPLC r.t. 4,4 minutos.

Etapa 2:Preparação de 5-amino-7-flúor-1-metil-1,3-
diidro indol-2-ona (1)



Processo A

Pulverizado de ferro (2,27 g, 0,0405 mol) é adicionado em pequenas porções a 7-flúor-1-metil-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (Etapa 1c, 2,13 g, 0,0101 mol) e cloreto de amônio (5,30 g, 0,101 mol) em etanol (100 mL) e água (50 mL) a 90°C. A mistura de reação é vigorosamente agitada e aquecida por 30 minutos, resfriada para temperatura ambiente, e diluída com diclorometano (100 mL). A mistura é filtrada através de celite, a camada orgânica separada e lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e evaporada para render o composto título como um sólido. HPLC r.t. 2,17 minutos; MS para $C_9H_9FN_2O$ m/z 181,0 (M+H)⁺.

Processo B

A 7-flúor-1-metil-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (8,1 g, 4,76 mmoles) tomada em tetraidrofurano (50 mL) em um agitador Parr foi adicionado níquel Raney (g) e o vaso de reação foi pressurizado com hidrogênio em 3,51 kgf/cm². A mistura de reação foi agitada a 50°C por 12 horas. O catalisador foi filtrado e os solventes foram evaporados para obtenção de composto título como um sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,1 (s, 3H), 3,4 (s, 2H), 5,0 (s, 2H), 6,2 (dd, J=13,9, 2,0 Hz, 1H), 6,3 (s, 1H).

Etapa 3: Preparação de t-butil éster de ácido (5R)-[3-(7-flúor-1-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi propil] carbâmico (2)

5-amino-7-flúor-1-metil-1,3-diidro indol-2-ona (1,1,72 g, 9,54 mmoles), t-butil éster de ácido (S)-oxiranil

metil carbâmico (1,66 g, 9,54 mmoles) e triflúor metano sulfonato de lítio (1,46 g, 9,54 mmoles) em acetonitrila (15 mL) são aquecidos a 90°C por 2 horas. A mistura de reação é diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada (Na₂SO₄) e evaporada. Purificação final por cromatografia instantânea (70% acetato de etila / hexano) rende o composto título como um sólido. HPLC R.T. 3,75 minutos; MS para C₁₇H₂₄FNO₄ m/z 354 (M+H)⁺.

Etapa 4:Preparação de t-butil éster de ácido (5S)-[3-(7-flúor-1-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico (3)

Fosgênio (solução 20% em tolueno, 2,70 mL, 0,0276 mol) é adicionado a t-butil éster de ácido (5R)-[3-(7-flúor-1-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi propil] carbâmico (2, 1,30 g, 0,00368 mol) e trietilamina (2,55 mL, 0,0184 mol) em diclorometano (15 mL) a 0°C e agitados por 30 minutos. A mistura é diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna instantânea (65 a 75% acetato de etila / hexano) para render o composto título como um sólido. HPLC r.t. 4,68 minutos; MS para C₁₈H₂₂FN₃O₅ m/z 380 (M+H)⁺.

Etapa 5:Preparação de 5-(5R-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-7-flúor-1-metil-1,3-diidro indol-2-ona (4)

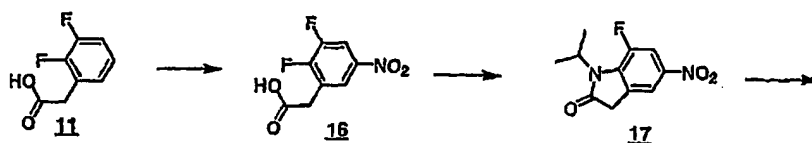
t-butil éster de ácido (5S)-[3-(7-flúor-1-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico (3, 0,320 g, 0,843 mmol) é tratado com 50% TFA/DCM (4 mL) por 15 minutos em temperatura ambiente. A reação é

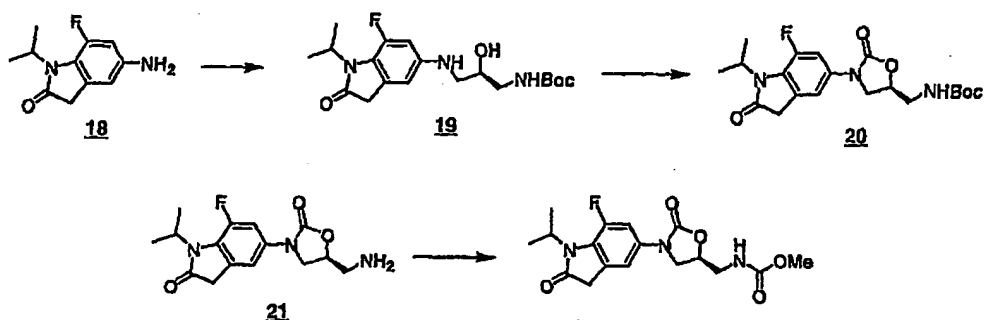
evaporada e o produto isolado como o sal de TFA. HPLC r.t. 2,84 minutos; MS para $C_{13}H_{14}FN_3O_3$ m/z 280 $(M+H)^+$.

Etapa 6:Preparação de metil éster de ácido (5S)-[3-(7-flúor-1-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico

Cloroformato de metila (0,099 mL, 1,25 mmoles) é adicionado em gotas a 5-(5R-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-7-flúor-1-metil-1,3-diidro indol-2-ona (4, 0,330 g, 0,838 mmoles) e diisopropil etil amina (0,612 mL, 3,35 mmoles) em diclorometano (5 mL) a 0°C. A reação é agitada a 0°C por 30 minutos e então deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com diclorometano, lavada com água, ácido cítrico e salmoura, secada (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo é purificado para render o composto título como um sólido. HPLC r.t. 3,75 minutos; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=2,1, 14$ Hz, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,02 (t, $J=9$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J=6,6, 9$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,40 (d, $J=2,4$ Hz, 3H); MS para $C_{15}H_{16}FN_3O_5$ m/z 338 $(M+H)^+$.

Exemplo 2Preparação de metil éster de ácido (5S)-[3-(7-flúor-1-isopropil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico





Etapa 1:Preparação de ácido (2,3-diflúor-5-nitrofenil) acético (16)

Ácido 2,3-diflúor fenil) acético (11, 5 g, 0,0290 mol) é dissolvido em ácido sulfúrico concentrado (20 mL) e a
 5 solução resultante é resfriada para -10°C com agitação vigorosa. Uma solução de ácido nítrico (1,88 mL, 69,3%, 0,0290 mol) e ácido sulfúrico (2 mL) é adicionada em gotas em uma taxa de modo que a temperatura permaneça abaixo de -5°C . A pasta espessada é agitada por 15 minutos e então vertida
 10 sobre gelo. O resultante precipitado é filtrado e secado sob vácuo (6,3 g, 99%) e consiste em uma mistura 50/50 de 5 e 6- NO_2 regioisômeros apropriados para uso diretamente na etapa seguinte.

Etapa 2:Preparação de 7-flúor-1-isopropil-5-nitro-
 15 1,3-diidro indol-2-ona (17)

Ácido (2,3-diflúor-5-nitrofenil) acético bruto (16, 1,00 g, 0,00461 mol) e isopropilamina (6 eq., 2,35 mL, 0,0276 mol) são misturados em DMSO (5 mL) e agitados a 45°C por 1 hora. Ácido clorídrico 2N (20 mL) é adicionado em uma
 20 porção e a mistura é agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O resultante precipitado é filtrado, lavado com água e éter, e secado sob vácuo (0,39 g, 35%); HPLC r.t. 5,31 minu-

tos.

Etapa 3;Preparação de 5-amino-7-flúor-1-isopropil-1,3-diidro indol-2-ona (18)

Pulverizado de ferro (0,854 g, 15,3 mmoles) é adicionado em porções a uma mistura de 7-flúor-1-isopropil-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (17, 0,91 g, 3,82 mmoles) e cloreto de amônio (2,04 g, 38,2 mmoles) em etanol (50 mL) e água (25 mL) a 90°C. A reação é vigorosamente agitada e aquecida por 30 minutos, resfriada para temperatura ambiente e diluída com diclorometano (150 mL). A mistura é filtrada através de celite, a camada orgânica separada e lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e evaporada para render o composto título como um sólido. HPLC r.t. 2,97 minutos; MS para $C_{11}H_{13}FN_2O$ m/z 209,1 (M+H)⁺.

Etapa 4;Preparação de t-butil éster de ácido (5R)-[3-(7-flúor-1-isopropil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi propil] carbâmico (19)

5-amino-7-flúor-1-isopropil-1,3-diidro indol-2-ona (18, 2,33 g, 11,2 mmoles), t-butil éster de ácido (S)-oxiranil metil carbâmico (1,94 g, 11,2 mmoles) e triflúor metano sulfonato de lítio (1,73 g, 11,2 mmoles) em acetoni-trila (20 mL) são aquecidos a 70°C por 2 horas. A mistura de reação é diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada (Na_2SO_4) e evaporada. Purificação final por cromatografia instantânea (70% acetato de etila / hexano) rende o composto título como um sólido. HPLC r.t. 4,32 minutos; MS para $C_{19}H_{28}FN_3O_4$ m/z 382,3 (M+H)⁺.

Etapa 5:Preparação de t-butil éster de ácido (5S)-

[3-(7-flúor-1-isopropil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico (20)

Fosgênio (solução 20% em tolueno, 3,53 mL 36,2 mmoles) é adicionado a t-butil éster de ácido (5R)-[3-(7-flúor-1-isopropil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi propil] carbâmico (19, 1,84 g, 4,82 mmoles) e trietilamina (3,33 mL, 24,1 mmoles) em diclorometano (20 mL) a 0°C. A reação é deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A mistura é diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada (Na₂SO₄) e evaporada para render o composto título apropriado para uso diretamente na etapa seguinte. HPLC r.t. 5,28 minutos; MS para C₂₀H₂₆FN₃O₅ m/z 408 (M+H)⁺.

Etapa 6:Preparação de 5-(5R-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-7-flúor-1-isopropil-1,3-diidro indol-2-ona (21)

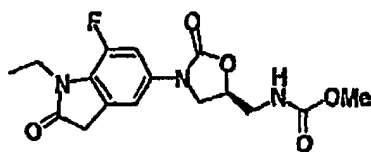
t-butil éster de ácido (5S)-[3-(7-flúor-1-isopropil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico (20, 0,345 g, 0,665 mmol) é tratado com TFA/DCM 50% (4 mL) por 30 minutos em temperatura ambiente. A reação é evaporada e o produto isolado como o sal de TFA. HPLC r.t. 3,43 minutos; MS para C₁₅H₁₈FN₃O₃ m/z 308 (M+H)⁺.

Etapa 7:Preparação de metil éster de ácido (5S)-[3-(7-flúor-1-isopropil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico (Exemplo 2)

Cloroformato de metila (0,097 mL, 1,26 mmoles) é adicionado em gotas a 5-(5-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-

il)-7-flúor-1-isopropil-1,3-diidro indol-2-ona (21, 0,355 g, 0,842 mmol) e diisopropil etil amina (0,616 mL, 3,37 mmoles) em diclorometano (4 mL) a 0°C. por 30 minutos e então deixada aquecer para temperatura ambiente temperatura ambiente. A
 5 mistura de reação é diluída com diclorometano, lavada com água, ácido nítrico e salmoura, secada (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo é purificado para render o composto título como um sólido. HPLC r.t. 4,42 minutos; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=2,1, 14 Hz, 1H), 5,14
 10 (br s, 1H), 4,80-4,92 (m, 1H), 4,75-4,84 (m, 1H), 4,05 (t, J=8,7 Hz, 1H), 3,81 (dd, J=6,6, 9Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,52-3,65 (m, 2H), 1,44 (d, J=6,9 Hz, 6H); MS para C₁₇H₂₀FN₃O₅ m/z 366 (M+H)⁺.

Exemplo 3Preparação de metil éster de ácido (S)-
 15 [3-(1-etil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico



Etapa 1:Preparação de 1-etil-7-flúor-1H-indol-2,3-diona

7-flúor-1H-indol-2,3-diona (preparada de acordo
 20 com o processo de Gassman como descrito na patente US 4 188 325 (4,00 g, 24,2 mmoles), iodoetano (3,87 mL, 48,5 mmoles) e carbonato de potássio (6,61 g, 48,5 mmoles) em DMF (20 mL) são agitados em temperatura ambiente por 20 horas. A mistura

de reação é diluída com água fria e o resultante precipitado filtrado e secado para render o composto título como um sólido laranja. HPLC r.t. 4,48 minutos; MS para $C_{10}H_8FNO_2$ m/z 193,9 (M+H)⁺.

5 Etapa 2:Preparação de 1-etil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona

1-etil-7-flúor-1H-indol-2,3-diona (3,60 g, 18,6 mmoles) é aquecida com hidrato de hidrazina puro (15 mL) a 130°C por 60 minutos. A mistura é resfriada, diluída com água gelada e extraída com acetato de etila. O extrato é lavado com salmoura, secado (Na_2SO_4), e evaporado para render o composto título como um sólido laranja. HPLC r.t. 4,60 minutos; MS para $C_{10}H_{10}FNO$ m/z 198,1 (M+H)⁺.

15 Etapa 3:Preparação de 1-etil-7-flúor-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona

1-etil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona (3,45 g, 19,3 mmoles) é adicionada em porções a uma mistura de nitrato de sódio (1,64 g, 19,3 mmoles) e ácido triflúor acético (60 mL) e agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A reação é diluída com água gelada e o resultante precipitado filtrado, lavado com água, e secado sob vácuo para render o composto título como um sólido amarronzado - amarelo. HPLC r.t. 4,88 minutos; MS para $C_{10}H_9FN_2O_3$ m/z 223,0 (M-H)⁻.

25 Etapa 4:Preparação de 5-amino-1-etil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona

Pulverizado de ferro (3,84 g, 68,7 mmoles) é adicionado em pequenas porções a 1-etil-7-flúor-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (3,85 g, 17,2 mmoles) e cloreto de amônio

(8,94 g, 171 mmoles) em etanol (150 mL) e água (75 mL) a 90°C. A mistura de reação é vigorosamente agitada e aquecida por 30 minutos, resfriada para temperatura ambiente, e diluída com diclorometano (600 mL). A mistura é filtrada através de celite, a camada orgânica separada e lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e evaporada para render o composto título como um sólido amarelo. HPLC r.t. 2,60 minutos; MS para C₁₀H₁₁FN₂O m/z 195,0 (M+H)⁺.

Etapa 5:Preparação de t-butil éster de ácido (R)-[3-(1-etil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi propil] carbâmico

5-amino-1-etil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona (2,25 g, 11,6 mmoles), t-butil éster de ácido (S)-oxiranil metil carbâmico (2,00 g, 11,6 mmoles) e triflúor metano sulfonato de lítio (1,80 g, 11,6 mmoles) em acetonitrila (12 mL) são aquecidos a 90°C por 20 horas. A mistura de reação é diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. Purificação final por cromatografia instantânea (70% acetato de etila / hexano) rende o composto título como um sólido espumoso amarelo - marrom. HPLC r.t. 3,95 minutos; MS para C₁₈H₂₆FN₃O₄ m/z 368,3 (M+H)⁺.

Etapa 6:Preparação de t-butil éster de ácido (S)-[3-(1-etil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico

Fosgênio (solução 20% em tolueno, 3,58 mL, 36,7 mL) é adicionado a t-butil éster de ácido (R)-[3-(1-etil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi pro-

pil] carbâmico (1,80 g, 4,89 mmoles) e trietilamina (3,38 mL, 24,5 mmoles) em diclorometano (20 mL) a 0°C e agitado por 30 minutos. A mistura é diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada para render o composto título como um sólido marrom claro. HPLC r.t. 4,92 minutos; MS para C₁₉H₂₄FN₃O₅ m/z 394,1 (M+H)⁺.

Etapa 7:Preparação de (R)-5-(5-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-1-etil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona

10 t-butil éster de ácido (S)-[3-(1-etil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico (0,325 g, 0,826 mmoles) é tratado com 50% TFA/DCM (4 mL) por 15 minutos em temperatura ambiente. A reação é evaporada e o composto título isolado como o sal de TFA.

15 HPLC r.t. 3,13 minutos; MS para C₁₄H₁₆FN₃O₃. m/z 294,0 (M+H)⁺.

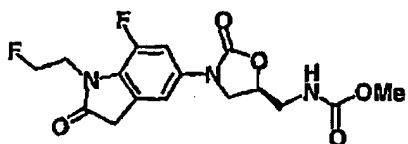
Etapa 8:Preparação de metil éster de ácido (S)-[3-(1-etil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico

20 Cloroformato de metila (0,117 mL, 1,53 mmoles) é adicionado em gotas a (R)-5-(5-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-1-etil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona (0,414 g, 1,02 mmoles) e diisopropil etil amina (0,709 mL, 4,06 mmoles) em diclorometano (5 mL) a 0°C. A reação é agitada a 0°C por 30

25 minutos e então deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. O resíduo é purificado por PTLC (5% MeOH/DCM) para render o

composto título como um sólido amarelo. HPLC r.t. 4,04 minutos; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7,30 (s, 1H), 7,23 (dd, $J=2, 13,2$ Hz, 1H), 5,13 (t, 1H), 4,74-4,81 (m, 1H), 4,03 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 3,90 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,80 (dd, $J=6,8, 9,2$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,67 (m, 2H), 1,28 (t, $J=6,8$ Hz, 3H); MS para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$ m/z 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 4Preparação de metil éster de ácido (S)-{3-[7-flúor-1-(2-flúor etil)-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-oxo oxazolidin-5-il metil} carbâmico



10 Etapa 1:Preparação de 7-flúor-1-(2-flúor etil)-1H-indol-2,3-diona

7-flúor-1H-indol-2,3-diona (preparada de acordo com o processo de Gassman como descrito na patente US 4 188 325 (2,00 g, 12, 1 mmoles), 1-iodo-2-flúor etano (4,21 g, 24,2 mmoles) e carbonato de potássio (3,30 g, 24,2 mmoles) em DMF são agitados em temperatura ambiente por 20 horas. A mistura de reação é diluída com água fria e o resultante precipitado filtrado e secado para render o composto título- como um sólido laranja. HPLC r.t. 4,18 minutos; MS para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ m/z 212,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2:Preparação de 7-flúor-1-(2-flúor etil)-1,3-diidro indol-2-ona

7-flúor-1-(2-flúor etil)-1H-indol-2,3-diona (1,04

g, 4,92 mmoles) é aquecida com hidrato de hidrazina puro (10 mL) a 130°C por 20 minutos. A mistura é resfriada, diluída com água gelada e extraída com acetato de etila. O extrato é lavado com salmoura, secado (sulfato de sódio), e evaporado para render o composto título como um sólido marrom. HPLC r.t. 4,36 minutos; MS para C₁₀H₉F₂NO m/z 198,1 (M+H)⁺.

Etapa 3:Preparação de 7-flúor-1-(2-flúor etil)-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona

7-flúor-1-(2-flúor etil)-1,3-diidro indol-2-ona (0,880 g, 0,0119 mol) é adicionada em porções a ácido nítrico 70% (8 mL) a -10°C. Após a adição ser completa, a reação é deixada aquecer para temperatura ambiente e então agitada por 24 horas. A mistura é diluída com água gelada e o resultante precipitado filtrado, lavado com água, e secado sob vácuo para render o composto título como um sólido marrom claro. HPLC r.t. 4,65 minutos; MS para C₁₀H₈F₂N₂O₃ m/z 243,3 (M+H)⁺.

Etapa 4:Preparação de 5-amino-7-flúor-1-(2-flúor etil)-1,3-diidro indol-2-ona

Pulverizado de ferro (0,416 g, 7,43 mmoles) é adicionado em pequenas porções a 7-flúor-1-(2-flúor etil)-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (Etapa 3, 0,45 g, 1,86 mmoles) e cloreto de amônio (0,987 g, 18,6 mmoles) em etanol (40 mL) e água (20 mL) a 90°C. A mistura de reação é vigorosamente agitada e aquecida por 30 minutos, resfriada para temperatura ambiente, e diluída com diclorometano (100 mL). A mistura é filtrada através de celite, a camada orgânica separada e lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e

evaporada para render o composto título como um sólido marrom escuro. HPLC r.t. 2,34 minutos; MS para $C_{10}H_{10}F_2N_2O$ m/z 213,2 (M+H)⁺.

Etapa 5: t-butil éster de ácido (R)-{3-[7-flúor-1-(2-flúor etil)-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino]-2-hidroxi propil} carbâmico

5-amino-7-flúor-1-(2-flúor etil)-1,3-diidro indol-2-ona (0,39 g, 1,84 mmoles), t-butil éster de ácido (S)-oxiranil metil carbâmico (0,319 g, 1,84 mmoles) e triflúor metano sulfonato de lítio (0,283 g, 1,84 mmoles) em acetoni-
trila (4 mL) são aquecidos a 90°C por 6 horas. A mistura de reação é diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. Purificação final por cromatografia instantânea (70% acetato de etila / hexano) rende o composto título como um sólido espumoso amarelo - marrom. HPLC r.t. 3,92 minutos; MS para $C_{18}H_{25}F_2N_3O_4$ m/z 386,1 (M+H)⁺.

Etapa 6: Preparação de t-butil éster de ácido (S)-{3-[7-flúor-1-(2-flúor etil)-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-oxo oxazolidin-5-il metil} carbâmico

Fosgênio (solução 20% em tolueno, 0,414 mL, 4,24 mmoles) é adicionado a t-butil éster de ácido (R)-{3-[7-flúor-1-(2-flúor etil)-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino]-2-hidroxi propil} carbâmico (0,150 g, 0,424 mmoles) e trietilamina (0,295 mL, 2,12 mmoles) em diclorometano (3 mL) a 0°C e agitados por 30 minutos. A mistura é diluída com diclorometano, lavada com e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada para render o composto título como um sólido

do marrom claro. HPLC r.t. 4,70 minutos; MS para $C_{19}H_{23}F_2N_3O_5$ m/z 380,3 (M+H)⁺.

Etapa 7:Preparação de (R)-5-(5-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-7-flúor-1-(2-flúor etil)-1,3-diidro indol-
5 2-ona.

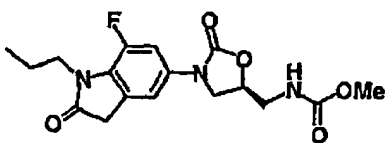
t-butil éster de ácido (S)-{3-[7-flúor-1-(2-flúor etil)-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-oxo oxazolidin-5-il metil} carbâmico (etapa 6, 0,15 g, 0,395 mmoles) é tratado com TFA/DCM 50% (3 mL) por 15 minutos em temperatura ambien-
10 te. A reação é evaporada e o composto título isolado como o sal de TFA.HPLC r.t. 2,86 minutos; MS para $C_{14}H_{15}F_2N_3O_3$ m/z 280,0 (M+H)⁺.

Etapa 8:Preparação de metil éster de ácido (S)-{3-[7-flúor-1-(2-flúor etil)-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-
15 oxo oxazolidin-5-il metil} carbâmico

Cloroformato de metila (0,022 mL, 0,282 mmol) é adicionado em gotas a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo oxazolidin-3-il)-7-flúor-1-(2-flúor etil)-1,3-diidro indol-2-ona (0,080 g, 0,188 mmol) e diisopropil etil amina (0,137 mL, 0,752
20 mmol) em diclorometano (2 mL) a 0°C. A reação é agitada a 0°C por 30 minutos e então deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. O resíduo é purificado por PTLC (5% MeOH/DCM) para
25 render o composto título como um sólido quase branco. HPLC r.t. 3,93 minutos; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,75 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,57 (t, J=4,8 Hz, 1H), 4,22 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,14

(t, J=4,8 Hz, 1H), 4,02 (t, J=9 Hz, 2H), 3,80 (dd, J=6,6, 9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,50-3,69 (m, 2H); MS para $C_{16}H_{17}F_2N_3O_5$ m/z 370,0 (M+H)⁺.

Exemplo 5: Preparação de metil éster de ácido (S)-
5 [3-(7-flúor-2-oxo-1-propil-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico



Etapa 1: Preparação de 7-flúor-5-nitro-1-propil-1,3-diidro indol-2-ona

Ácido (2,3-diflúor-5-nitrofenil) acético bruto
10 (2,00 g, 9,2 mmoles) e n-propilamina (6 eq., 4,54 mL, 0,0553 mol) são misturados em DMSO (10 mL) e agitados a 50°C por 2 horas. Ácido clorídrico 2N (40 mL) é adicionado em uma porção e a mistura é agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O resultante precipitado amarelo claro é filtrado, lavado com água e secado sob vácuo. O resíduo é purificado por
15 cromatografia de coluna instantânea (20% acetato de etila / hexano) para render o composto título como um sólido amarelo. HPLC r.t. 5,40 minutos; MS para $C_{11}H_{11}FN_2O_3$ m/z 239,1 (M+H)⁺.

20 Etapa 2: Preparação de 5-amino-7-flúor-1-propil-1,3-diidro indol-2-ona

Pulverizado de ferro (0,855 g, 15,3 mmoles) é adicionado em pequenas porções a 7-flúor-5-nitro-1-propil-1,3-

diidro indol-2-ona (0,910 g, 3,82 mmoles) e cloreto de amônio (2,02 g, 38,2 mmoles) em etanol (60 mL) e água (30 mL) a 90°C. A mistura de reação é vigorosamente agitada e aquecida por 60 minutos, resfriada para temperatura ambiente, e diluída com diclorometano (300 mL). A mistura é filtrada através de celite, a camada orgânica separada e lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e evaporada para render o composto título como um sólido marrom escuro. HPLC r.t. 3,03 minutos; MS para $C_{11}H_{13}FN_2O$ m/z 209,0 (M+H)⁺.

10 Etapa 3:Preparação de metil éster de ácido (R)-3-(7-flúor-2-oxo-1-propil-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi propiônico

5-amino-7-flúor-1-propil-1,3-diidro indol-2-ona (0,300 g, 1,44 mmoles), (2R)-glicidato de metila (0,147 g, 1,44 mmoles) e triflúor metano sulfonato de lítio (0,220 g, 1,44 mmoles) em acetonitrila (5 mL) são aquecidos a 90°C por 8 horas. A reação é diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. O resíduo é purificado por PTLC (5% metanol / diclorometano) para render o composto título como um sólido amarelo. HPLC r.t. 4,03 minutos; MS para $C_{15}H_{19}FN_2O_4$ m/z 311,2 (M+H)⁺.

Etapa 4:Preparação de t-butil éster de ácido (R)-[3-(7-flúor-2-oxo-1-propil-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi propil] carbâmico

25 5-amino-7-flúor-1-propil-1,3-diidro indol-2-ona (0,500 g, 2,40 mmoles), t-butil éster de ácido (S)-oxiranil metil carbâmico (0,417 g, 2,40 mmoles) e triflúor metano sulfonato de lítio (0,368 g, 2,40 mmoles) em acetonitrila (8

mL) são aquecidos a 90°C por 8 horas. A mistura de reação é diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. Purificação final por cromatografia instantânea (70% acetato de etila / hexano) rende o composto título como um sólido amarelo. HPLC r.t. 4,30 minutos; MS para $C_{19}H_{28}FN_3O_4$ m/z 382,3 $(M+H)^+$.

Etapa 5: t-butil éster de ácido (S)-[3-(7-flúor-2-oxo-1-propil-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico

10 Fosgênio (solução 20% em tolueno, 0,770 mL, 7,86 mmoles) é adicionado a t-butil éster de ácido (R)-[3-(7-flúor-2-oxo-1-propil-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi propil] carbâmico (0,400 g, 1,05 mmoles) e trietilamina (0,726 mL, 5,24 mmoles) em diclorometano (5 mL) a 0°C e
15 agitados por 30 minutos. A mistura é diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada para render o composto título como sólido amarelo escuro. HPLC r.t. 5,28 minutos; MS para $C_{20}H_{26}FN_3O_5$ m/z 408,1 $(M+H)^+$.

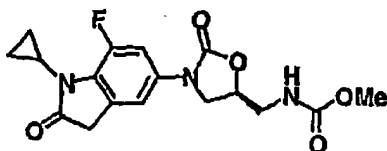
20 Etapa 6: Preparação de (R)-5-(5-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-7-flúor-1-propil-1,3-diidro indol-2-ona

t-butil éster de ácido (S)-[3-(7-flúor-2-oxo-1-propil-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico (0,20 g, 0,491 mmol) é tratado com TFA/DCM
25 50% (4 mL) por 15 minutos em temperatura ambiente. A reação é evaporada e o composto título isolado como o sal de TFA. HPLC r.t. 3,43 minutos; MS para $C_{15}H_{18}FN_3O_3$; peso molecular: 307,32 m/z 308,0 $(M+H)^+$.

Etapa 7:Preparação de metil éster de ácido (S)-[3-(7-flúor-2-oxo-1-propil-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico

Cloroformato de metila (0,38 mL, 0,480 mmol) é adicionado em gotas a (R)-5-(5-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-7-flúor-1-propil-1,3-diidro indol-2-ona (0,135 g, 0,320 mmol) e diisopropil etil amina (0,235 mL, 1,28 mmoles) em diclorometano (3 mL) a 0°C. A reação é agitada a 0°C por 30 minutos e então deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. O resíduo é purificado por PTLC (5% MeOH/DCM) para render o composto título como um sólido quase branco. HPLC r.t. 4,40 minutos; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,10 (t, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,02 (t, J=9 Hz, 1H), 3,77-3,82 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,49-3,63 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,5 Hz, 3H); MS para C₁₇H₂₀F₂N₃O₅ m/z 366,1 (M+H)⁺.

Exemplo 6Preparação de metil éster de ácido (S)-[3-(1-ciclo propil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico



Etapa 1:Preparação de 1-ciclo propil-7-flúor-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona

Ácido (2,3-diflúor-5-nitrofenil) acético (2,50 g, 11,5 mmoles) e ciclo propil amina (6 eq., 4,78 mL, 0,0691 mol) são misturados em DMSO (10 mL) e agitados a 50°C por 20 horas. Ácido clorídrico 2N (40 mL) é adicionado em uma porção e a mistura é agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O resultante precipitado amarelo claro é filtrado, lavado com água e secado sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna instantânea (20% acetato de etila / hexano) para render o composto título como um sólido amarelo. HPLC r.t. 4,90 minutos; MS para $C_{11}H_9FN_2O_3$ m/z 235,0 ($M-H$)⁻.

Etapa 2:Preparação de 5-amino-1-ciclo propil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona

Pulverizado de ferro (0,994 g, 17,8 mmoles) é adicionado em pequenas porções a 1-ciclo propil-7-flúor-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (1,05 g, 4,44 mmoles) e cloreto de amônio (2,32 g, 44,5 mmoles) em etanol (50 mL) e água (25 mL) a 90°C. A mistura de reação é vigorosamente agitada e aquecida por 60 minutos, resfriada para temperatura ambiente, e diluída com diclorometano (250 mL). A mistura é filtrada através de celite, a camada orgânica separada e lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio e evaporada para render o composto título como um sólido amarelado - marrom. HPLC r.t. 2,62 minutos; MS para $C_{11}H_{11}FN_2O$ m/z 207,2 ($M+H$)⁺.

Etapa 3:Preparação de t-butil éster de ácido (R)-[3-(1-ciclo propil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-2-hidroxi propil] carbâmico

5-amino-1-ciclo propil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-
 ona (0,560 g, 2,72 mmoles), t-butil éster de ácido (S)-
 oxiranil metil carbâmico (0,472 g, 2,72 mmoles) e triflúor
 metano sulfonato de lítio (0,415 g, 2,72 mmoles) em acetoni-
 5 trila (5 mL) são aquecidos a 85°C por 4,5 horas. A mistura
 de reação é diluída com acetato de etila, lavada com água e
 salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. Purificação
 final por cromatografia instantânea (70% acetato de etila /
 hexano) rende o composto título como um sólido amarelo. HPLC
 10 r.t. 3,98 minutos; MS para $C_{19}H_{26}FN_3O_4$ m/z 380,1 (M+H)⁺.

Etapa 4:Preparação de t-butil éster de ácido (S)-
 [3-(1-ciclo propil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-
 2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico

Fosgênio (solução 20% em tolueno, 0,754 mL, 7,71
 15 mmoles) é adicionado a t-butil éster de ácido (R)-[3-(1-
 ciclo propil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il amino)-
 2-hidroxi propil] carbâmico (0,390 g, 1,03 mmoles) e trieti-
 lamina (0,711 mL, 5,13 mmoles) em diclorometano (5 mL) a 0°C
 e agitados por 30 minutos. A mistura é diluída com dicloro-
 20 metano, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de só-
 dio) e evaporada para render o composto título como um sólido
 amarelo. HPLC r.t. 4,96 minutos; MS para $C_{20}H_{24}FN_3O_5$ m/z
 406 (M+H)⁺.

Etapa 5:Preparação de (R)-5-(5-amino metil-2-oxo
 25 oxazolidin-3-il)-1-ciclo propil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-
 ona

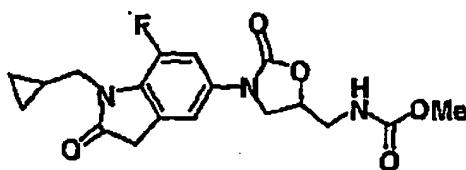
t-butil éster de ácido (S)-[3-(1-ciclo propil-7-
 flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il

metil] carbâmico (0,20 g, 0,493 mmol) é tratado com TFA/DCM 50% (4 mL) por 15 minutos em temperatura ambiente. A reação é evaporada e o composto título é isolado como o sal de TFA. HPLC r.t. 3,17 minutos; MS para $C_{15}H_{16}FN_3O_3$ m/z 306,3 (M+H)⁺.

5 Etapa 6:Preparação de metil éster de ácido (S)-[3-(1-ciclo propil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico

Cloroformato de metila (0,055 mL, 0,715 mmol) é adicionado em gotas a (R)-5-(5-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-1-ciclo propil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona (Exemplo 10 50, Etapa 5, 0,200 g, 0,476 mmol) e diisopropil etil amina (0,349 mL, 1,90 mmoles) em diclorometano (5 mL) a 0°C. A reação é agitada a 0°C por 30 minutos e então deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com 15 diclorometano, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. O resíduo é purificado por PTLC (5% MeOH/DCM) para render o composto título como um sólido amarelo. HPLC r.t. 4,05 minutos; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,23 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,02 (t, J=8,7 Hz, 1H), 3,79 (dd, J=6,6, 9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 20 3,51 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 0,97 (m, 2H); MS para $C_{17}H_{18}FN_3O_5$ m/z 364,0 (M+H)⁺.

Exemplo 7Preparação de metil éster de ácido (S)-[3-(1-ciclo propil metil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico 25



Etapa 1: 1-ciclo propil metil-7-flúor-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona

Ácido (2,3-diflúor-5-nitrofenil) acético bruto (2,50 g, 11,5 mmoles) e (amino metil) ciclo propano (6 eq., 5,98 mL, 0,0691 mol) são misturados em DMSO (10 mL) e agitados a 45°C por 20 horas. Ácido clorídrico 2N (40 mL) é adicionado em uma porção e a mistura é agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O resultante precipitado amarelo claro é filtrado, lavado com água e éter, e secado sob vácuo para render o composto título como um sólido amarelo. HPLC r.t. 4,91 minutos; MS para $C_{12}H_{11}FN_2O_3$ m/z 251,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparação de 5-amino-1-ciclo propil metil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona

Pulverizado de ferro (0,005 g, 18,1 mmoles) é adicionado em pequena porção a uma mistura de 1-metil-5-nitro-1,3-diidro indol-2-ona (1,00 g, 4,52 mmoles) e cloreto de amônio (2,40 g, 45,2 mmoles) em etanol (20 mL) e água (10 mL) a 90°C. A mistura de reação é vigorosamente agitada e aquecida por 60 minutos, resfriada para temperatura ambiente, e diluída com diclorometano (100 mL). A mistura é filtrada através de celite, a camada orgânica separada e lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio, e evaporada para render o composto título como um sólido marrom es-

curo. HPLC r.t. 3,13 minutos; MS para $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ m/z 221,0 (M+H)⁺.

Etapa 3:Preparação de t-butil éster de ácido (R)-
[3-(1-ciclo propil metil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-
5 5-il amino)-2-hidroxi propil] carbâmico

5-amino-1-ciclo propil metil-7-flúor-1,3-diidro
indol-2-ona (1,00 g, 4,55 mmoles), t-butil éster de ácido
(S)-oxiranil metil carbâmico (0,79 g, 4,55 mmoles) e triflú-
or metano sulfonato de lítio (0,618 g, 4,55 mmoles) em ace-
10 tonitrila (20 mL) são aquecidos a 90°C por 16 horas. A mis-
tura de reação é diluída com acetato de etila, lavada com
água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. Pu-
rificação final por cromatografia instantânea (70% acetato
de etila / hexano) rende o composto título como um sólido
15 branco. HPLC r.t. 4,35 minutos; MS para $C_{20}H_{28}FN_3O_4$ m/z 394,1
(M+H)⁺.

Etapa 4;Preparação de t-butil éster de ácido (S)-
[3-(1-ciclo propil metil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-
5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico

20 Fosgênio (solução 20% em tolueno, 1,50 mL, 14,1
mmoles) é adicionado a t-butil éster de ácido (R)-[3-(1-
ciclo propil metil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il
amino)-2-hidroxi propil] carbâmico (0,74 g, 1,88 mmoles) e
triethylamina (0,95 mL, 9,41 mmoles) em diclorometano (15 mL)
25 a 0°C e então agitados a 0°C por 20 minutos. A mistura é di-
luída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada
(sulfato de sódio) e evaporada. O resíduo é purificado por
cromatografia de coluna instantânea (70% acetato de etila /

hexano) para render o composto título como um sólido branco. HPLC r.t. 5,39 minutos; MS para $C_{21}H_{26}FN_3O_5$ m/z 420,1 (M+H)⁺.

Etapa 5:Preparação de (R)-5-(5-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-1-ciclo propil metil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona

t-butil éster der ácido (S)-[3-(1-ciclo propil metil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico (0,48 g, 1,14 mmoles) é tratado com TFA/DCM 50% (10 mL) por 60 minutos em temperatura ambiente. A reação é evaporada e o composto título isolado como o sal de TFA. HPLC r.t. 3,61 minutos; MS para $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ m/z 320,3 (M+H)⁺.

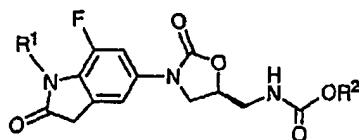
Etapa 6:Preparação de metil éster de ácido (S)-[3-(1-ciclo propil-7-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico

Cloroformato de metila (0,070 mL, 0,858 mmol) é adicionado em porções a (R)-5-(5-amino metil-2-oxo oxazolidin-3-il)-1-ciclo propil metil-7-flúor-1,3-diidro indol-2-ona (0,300 g, 0,709 mmol) e diisopropil etil amina (0,37 mL, 2,13 mmoles) em diclorometano (15 mL) a 0°C. A reação é agitada a 0°C por 30 minutos e então deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com diclorometano, lavada com água e salmoura, secada (sulfato de sódio) e evaporada. O resíduo é purificado por PTLC (10% MeOH?DCM) para render o composto título como um sólido quase branco. HPLC r.t. 4,55 minutos; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,52 (1H), 7,39 (s, H), 7,35 (s, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,09 (t, J=9,0 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=9,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,59

(d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,33 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 1,26-1,23 (m, 1H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,32-0,29 (m, 2H); MS para $C_{18}H_{20}FN_3O_5$ m/z 378,1 (M+H)⁺.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



I

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,
CARACTERIZADO pelo fato de que R¹ é C₁₋₄ alquila, opcional-
5 mente substituído com um átomo de flúor, ou R¹ é um ciclo
propila ou ciclo propil metila; e R² é metila ou etila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
CARACTERIZADO pelo fato de que R² é metila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2,
10 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é metila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2,
CARACTERIZADO pelo fato de que R¹ é isopropila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 2,
CARACTERIZADO pelo fato de que R¹ é etila, flúor etila, pro-
15 pila, ciclo propila ou ciclo propil metila.

6. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fa-
to de compreender um composto da reivindicação 1 ou um seu
sal farmaceuticamente aceitável, e um carreador farmaceuti-
camente aceitável.

20 7. Processo para tratamento de infecções bacterias,
CARACTERIZADO pelo fato de compreender administração, a
um mamífero sendo tratado, de uma quantidade farmaceutica-
mente efetiva do composto da reivindicação 1.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da reivindicação 1 é administrado oralmente.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da reivindicação 1 é administrado parenteralmente, topicamente, retalmente, ou intranasalmente.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é administrado em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg de peso de corpo/dia.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é administrado em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 50 mg/kg de peso de corpo / dia.

12. Infecção bacteriana, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de ser infecção de ouvido, infecção de olhos, infecções de trato respiratório, infecções de estrutura de pele e de pele, endocardite bacteriana, osteomielite, endocardite, ou pé diabético.

13. Infecção bacteriana, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de ser causada por bactérias gram-positivas, bactérias gram-negativas, organismos anaeróbicos e organismos resistentes a ácido.

14. Infecção bacteriana, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de ser causada por bactérias compreendendo staphylococci, streptococci, Enterococci, Haemophilus, Moraxella, bacteróides, clostridia, Mycobacte-

ria, ou Clamídia.

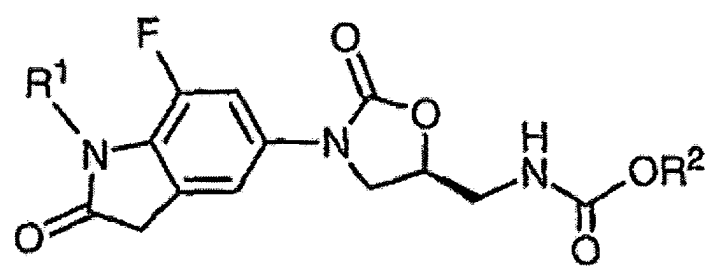
15. Bactérias, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que staphilococci é *S.aureus* e *S. epidermidis*; onde streptococci é *S. pneumoniae* ou *S. pyogenes*; onde Entrococci é *E. faecalis*; onde *Haemophilus* é *H. influenzae*; onde *Moraxella* é *M. catarrhalis*; e onde *Mycobacteria* é *M. tuberculosis*; ou *Mycobacterium avium*.

16. Infecção bacteriana, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de ser causada por *S.aureus* resistente a múltiplas drogas.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser metil éster de ácido (5S)-[3-(7-flúor-1-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-oxo oxazolidin-5-il metil] carbâmico.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é substancialmente livre de seu enantiômero oposto.

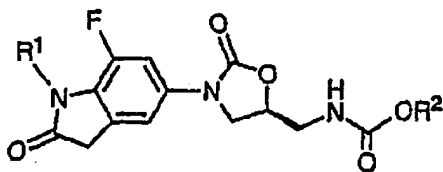
19. Composto, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é está em pelo menos 90% de excesso enantiomérico.



RESUMO

"7-FLÚOR-1,3-DIIDRO INDOL-2-ONA OXAZOLIDINONAS COMO AGENTES ANTIBACTERIAIS"

A presente invenção provê um composto de fórmula
5 (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável onde R¹ é C₁₋₄ alquila, opcionalmente substituído com um átomo de flúor, ou R¹ é um ciclo propila ou ciclo propil metila; e R² é metila ou etila. Estes compostos são úteis como agentes antibacterianos.



(I)