



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PC T
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

07-9961

TITULO: OXAZOLIDINONAS QUE CONTIENEN OXINDOLES COMO
AGENTES ANTIBACTERIANOS.

SOLICITANTE: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/422 / A61P31/04

DIRECCIÓN 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, 01 DE FEBRERO, 2007

SS

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

Dirección: 7000 Portage Road, Kalamazoo,
Michigan 49001, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747 Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

PCT (86)

5

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002197

Fecha Julio 19, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/016221

Fecha Febrero 16, 2006

6

Título (54) OXAZOLIDINONAS QUE CONTIENEN OXINDOLES COMO AGENTES
ANTIBACTERIANOS.

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04, A61K 31/422; A61P 31/04

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 6, 2004

(31) Número de Solicitud

60/599.822

9

Comprobante de pago No. 07 - 7.385

Fecha Enero 25, 2007

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/002197

1. GARY WAYNER LUEHR
28570 Fox Hollow Drive,
Hayward, California 94542
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

2. RAMA JAIN
41415 Timber Creek Terrace,
Fremont, California 94539
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

3. ADAM ROBERT RENSLO
5359 Shafter Avenue,
Oakland, California 94618
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

4. VARA PRASAD VENKATA NAGENDRA JOSYULA
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

5. MIKHAIL FEDOROVICH GORDEEV
5072 Stone Canyon Drive,
Castro Valley, California 94552
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 7.385
FECHA : ENERO 25 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-009961- -00000-0000
Fee: 2007-02-01 16:48:54 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57477379	23/01/2007	3,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

 
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCION OFICIAL No. 04-383

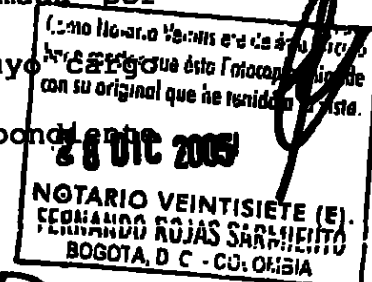
Efectuada el día 24 de noviembre de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por Pharmacia & Upjohn Company LLC a Carlos R. Olarte, y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Secretario Asistente, 8 de noviembre de 2004.

En inglés y en español viene certificación notarial del 8 de noviembre de 2004 mediante el cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial fue firmada por Jane E. Callahan, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 12/11/2005, según consta en su correspondiente sello notarial.

Estado de Nueva York - Condado de Nueva York



SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 1.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DEPORTE

Suscrito y jurado ante mí a los 8 días del mes de noviembre de 2004.

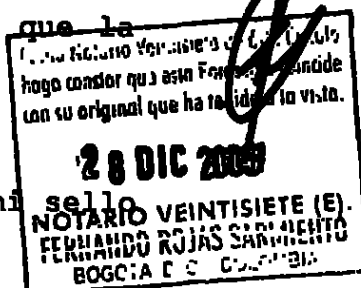
(Fdo.) Jane E. Callahan

No. 405290

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Jane E. Callahan, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 15 de noviembre de 2004.



SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 1773
TRADUCTOR DE LENGUAJE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN 1130 DE 1998 FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

7

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal
Supremo del Estado de Nueva York.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 15 de noviembre de 2004

7. Por parte del Secretario Encargado del Estado de Nueva
York

8. Bajo el Número NYC-10317312A

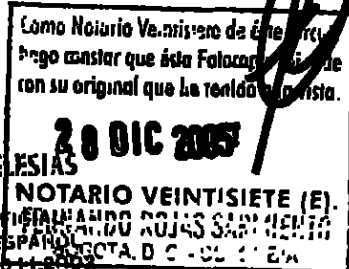
9. Aparece Sello del Distrito de Columbia

10. Firmado por James Bizarri, Secretario de Estado Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

SERGIO A. RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
ESPAÑOL - INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No 0133 DE 2004 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

8

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

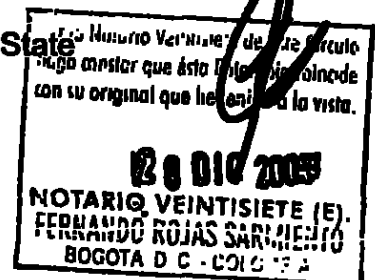
Certified

5. At New York, New York
6. the 15th day of November 2004
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10317312A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Blizzarr

James Blizzarr

Special Deputy Secretary of State



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

9

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Pharmacia & Upjohn Company LLC

301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 U.S.A.

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replica and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

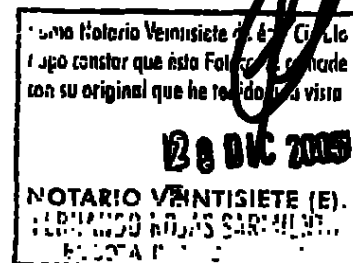
domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficientes para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary

Date/Fecha: November 8, 2004

City/Country/Ciudad,País: New York, NY U.S.A.



State of New York
County of New York, }

No 405290 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that Notario Venalizable de este Estado, que esta Escribano Publico, con su original, su cedula, y su autografo, ha sido depositado en mi oficina, y que he comparado la firma en el anexo instrumento con su autografo depositado en mi oficina, y creo que dicha firma es genuina.

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

NOV 13 2004

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **Nov. 8, 2004**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary
of legal age and domiciled in
150 East 42nd Street, New York, NY 10017 U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Pharmacia & Upjohn Company LLC

3. That Pharmacia & Upjohn Company LLC,
having its principal place of business located in
301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

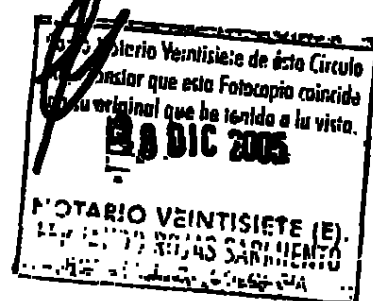
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

*State of New York
County of New York*

*Seen to before me
this 8th day of Nov. 2004*

Jane E. Callahan
JANE E. CALLAHAN
Notary Public, State Of New York
No. 01CA4859877
Qualified in New York County
Commission Expires 12/11/2005



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 February 2006 (16.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/016221 A1

(51) International Patent Classification: C07D 413/04, A61K 31/422, A61P 31/04

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o SIMPSON, Allison, Urquhart-Dykes & Lord LLP, 30 Welbeck Street, London W1G 8ER (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB2005/002197

(22) International Filing Date: 19 July 2005 (19.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/599,822 6 August 2004 (06.08.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LUEHR, Gary, Wayne [US/US]; 28570 Fox Hollow Drive, Hayward, CA 94542 (US). JAIN, Rama [US/US]; 41415 Timber Creek Terrace, Fremont, CA 94539 (US). RENSLO, Adam, Robert [US/US]; 5359 Shafter Avenue, Oakland, CA 94618 (US). JOSYULA, Vara, Praasad, Venkata, Nagendra [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). GORDEEV, Mikhail Fedorovich [US/US]; 5072 Stone Canyon Drive, Castro Valley, CA 94552 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

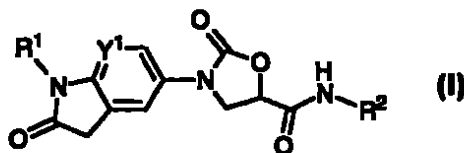
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: OXAZOLIDINONES CONTAINING OXINDOLES AS ANTIBACTERIAL AGENTS



(57) Abstract: The present invention relates to novel oxazolidinones derivatives of oxindoles of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Y¹ is CH-or-CF₃; R¹ is -C₁₋₄alkyl, optionally substituted with a fluoro atom, or R¹ is -C₃₋₅cycloalkyl; and R² is -H or -CH₃. These compounds are useful as antibacterial agents.

13 12

OXAZOLIDINONES CONTAINING OXINDOLES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

FIELD OF INVENTION

5 The present invention relates to novel oxazolidinones derivatives of oxindoles, pharmaceutical compositions thereof, methods for their use, and methods for preparing these compounds. These compounds have potent activities against against gram-positive and/or gram-negative bacteria.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Due to ever-increasing antibiotic resistance, structurally novel antibacterials with a new mode of action have become increasingly important in the treatment of bacterial infections. Effective antibacterials exhibit potent activity against a number of human and veterinary pathogens, including gram-positive aerobic bacteria such as multiple resistant staphylococci and streptococci, anaerobic organisms such as bacteroides and clostridia species, and acid-fast organisms such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*.

Among newer antibacterial agents, oxazolidinone compounds are the most recent synthetic class of antimicrobials active against a number of pathogenic microorganisms. This invention provides novel oxindole derivatives of oxazolidinones, and their preparation.

INFORMATION DISCLOSURE

WO 200281470 discloses oxazolidinone compounds useful for treating bacterial infection.

WO 200032599 discloses oxazolidinone derivatives useful for treatment of microbial infections.

WO 200029396 discloses 3-phenyl-5-aminomethyl-oxazolidinone derivatives useful as antibacterial agents.

30 WO 9937630 discloses oxazolidinone derivatives including combinatorial libraries.

WO 9737981 discloses oxazolidinones

DE 19604223 discloses new substituted oxazolidinone compounds useful as antibacterial agents against.

19/3

DE 19649095 discloses 5-(acyl-aminomethyl)-3-hetero-aryl-oxazolidinone compounds useful as antibacterial agents.

EP 694543 discloses hetero-aryl subst'd. oxazolidinone derivatives useful as antibacterial agents.

5 EP 693491 discloses 3-hetero-aryl-2-oxazolidinone derivatives useful as antibacterial agents.

EP 609905 discloses indaxolyl, benzimidazolyl, and benzofrizzolyl oxazolidinone derivatives useful as antibacterial agents.

10 US 5164510 discloses 5-Indolinyloxazolidin-2-one(s) useful as antibacterial agents.

US2002016323 discloses oxazolidinone antibacterial agents.

US 2002032348 discloses process to prepare oxazolidinones.

US2002143009 discloses bicyclic oxazolidinone derivatives useful as antimicrobial agents.

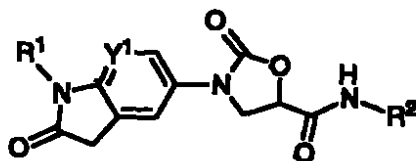
15 US 2003/216330 discloses parenteral, intravenous, and oral administration of oxazolidinones for treating diabetic foot infections.

US 2004/176610 discloses antibacterial indolone oxazolidinone as antibacterial agents.

20 US2004147760 discloses N-aryl-2-oxazolidinone-5-carboxamides having antibacterial activity useful for treating microbial infections.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of formula I



I

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y¹ is -CH- or -CF-;

R¹ is -C₁₋₄alkyl, optionally substituted with a fluoro atom, or R¹ is -C₃₋₅cycloalkyl; and

30 R² is -H or -CH₃.

In another aspect, the present invention also provides:

15
A

a pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of formula I,

a method for treating gram-positive or gram-negative microbial infections in a mammal by administering to the subject in need a therapeutically effective amount of
5 a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

a use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof to prepare a medicament for treating gram-positive or gram-negative microbial infections.

The invention may also provide novel intermediates and novel processes that
10 are useful for preparing compounds of formula I.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Unless otherwise stated, the following terms used in the specification and claims have the meanings given below:

15 The carbon atom content of various hydrocarbon-containing moieties is indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix C_{i-j} indicates a moiety of the integer "i" to the integer "j" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, C₁₋₆ alkyl refers to alkyl of one to seven carbon atoms, inclusive.

20 The term alkyl refers to both straight and branched groups, but reference to an individual radical such as "propyl" embraces only the straight chain radical, a branched chain isomer such as "isopropyl" being specifically referred to.

The term "C₃₋₅cycloalkyl" refers to a cyclic saturated monovalent hydrocarbon group of three to five carbon atoms, e.g., cyclopropyl, and the like.

25 The term "halo" refers to fluoro (F), chloro (Cl), bromo (Br), or iodo (I). The term "a pharmaceutically acceptable salt" of a compound means a salt that is pharmaceutically acceptable and that possesses the desired pharmacological activity of the parent compound.

The term "pharmaceutically acceptable carrier" means a carrier that is useful in
30 preparing a pharmaceutical composition that is generally safe, non-toxic and neither biologically nor otherwise undesirable, and includes a carrier that is acceptable for veterinary use as well as human pharmaceutical use. "A pharmaceutically acceptable

16
15

carrier" as used in the specification and claims includes both one and more than one such carrier.

The term "mammal" refers to human or warm-blooded animals including livestock and companion animals.

5 The term "optional" or "optionally" means that the subsequently described event or circumstance may, but need not, occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not.

Compounds that have the same molecular formula but differ in the nature or sequence of bonding of their atoms or the arrangement of their atoms in space are termed "isomers". Isomers that differ in the arrangement of their atoms in space are
10 termed "stereoisomers".

It will be appreciated by those skilled in the art that compounds of the invention having a chiral center may exist in and be isolated in optically active and racemic forms. Some compounds may exhibit polymorphism. It is to be understood
15 that the present invention encompasses any racemic, optically-active, polymorphic, tautomeric, or stereoisomeric form, or mixture thereof, of a compound of the invention, which possesses the useful properties described herein, it being well known in the art how to prepare optically active forms (for example, by resolution of the racemic form by recrystallization techniques, by synthesis from optically-active
20 starting materials, by chiral synthesis, or by chromatographic separation using a chiral stationary phase) and how to determine antiviral activity using the standard tests described herein, or using other similar tests which are well known in the art.

The term "treating" or "treatment" of a disease includes: (1) preventing the disease, i.e. causing the clinical symptoms of the disease not to develop in a mammal
25 that may be exposed to or predisposed to the disease but does not yet experience or display symptoms of the disease; (2) inhibiting the disease, i.e., arresting or reducing the development of the disease or its clinical symptoms; or (3) relieving the disease, i.e., causing regression of the disease or its clinical symptoms.

The term "therapeutically effective amount" means the amount of a compound
30 that, when administered to a mammal for treating a disease, is sufficient to effect such treatment for the disease. The "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the disease and its severity and the age, weight, etc., of the mammal to be treated.

17
16

The term "leaving group" has the meaning conventionally associated with it in synthetic organic chemistry i.e., an atom or group capable of being displaced by a nucleophile and includes halogen, alkylsulfonyloxy, ester, or amino such as chloro, bromo, iodo, mesyloxy, tosyloxy, trifluorosulfonyloxy, methoxy, N,O-dimethylhydroxyl-amino, and the like.

The compounds of the present invention are generally named according to the IUPAC or CAS nomenclature system.

Abbreviations which are well known to one of ordinary skill in the art may be used (e.g. "Ph" for phenyl, "Me" for methyl, "Et" for ethyl, "h" for an hour or hours and "rt" for room temperature).

Specific and preferred values listed below for radicals, substituents, and ranges, are for illustration only; they do not exclude other defined values or other values within defined ranges for the radicals and substituents.

Specifically, alkyl denotes both straight and branched groups; but reference to an individual radical such as "propyl" embraces only the straight chain radical, a branched chain isomer such as "isopropyl" being specifically referred to.

Specifically, alkyl is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso-butyl, sec-butyl, and their isomeric forms thereof.

Specifically, cycloalkyl is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and their isomeric forms thereof.

Specifically, halo is fluoro (F), or chloro (Cl).

Specifically, Y¹ is CH.

Specifically, R¹ is C₁₋₃alkyl.

Specifically, R¹ is methyl, or isopropyl.

Examples of the present invention are:

- (1) (5*R*)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (2) (5*R*)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (3) (5*R*)-3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (4) (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,

- 18
- (5) (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (6) (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- 5 (7) (5*R*)-3-[1-(3-fluoro-propyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (8) (5*R*)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (9) (5*R*)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- 10 (10) (5*R*)-3-(7-fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (11) (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- 15 (12) (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (13) (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (14) (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- 20 (15) (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (16) (*R*)-3-(1-*tert*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- 25 (17) (*R*)-3-(1-*sec*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (18) (*R*)-3-(1-*sec*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (19) (*R*)-3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- 30 (20) (*R*)-3-(1-Isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,

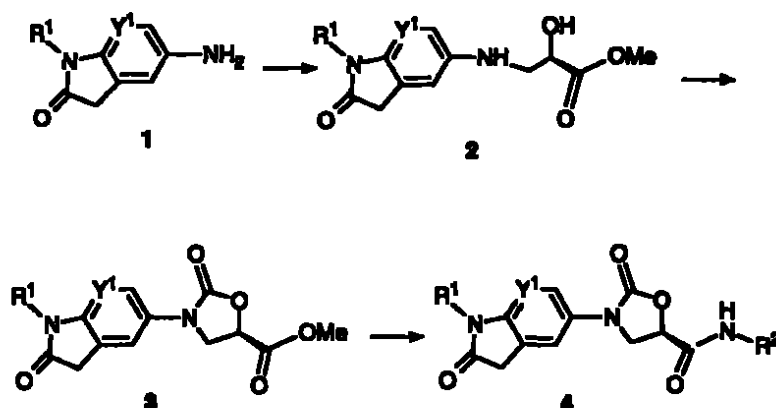
19
1A

- (21) (*R*)-3-(1-isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (22) (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide, or
- 5 (23) (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide.

Compounds of this invention can be prepared in accordance with one or more of the Schemes discussed below. All of the starting materials may be prepared by the following descriptions, by procedures that would be well known to one of ordinary skill in organic chemistry, or are commercially available. Unless otherwise defined

10 below, variables used in the Schemes are as defined in the specification or in the claims.

SCHEME I



15

As shown in Scheme I, the substituted 5-amino-1,3-dihydroindol-2-one 1 is reacted with an alkyl (2*R*)-epoxypropanoate and a Lewis acid such as lithium triflate as described in US Patent Application Publication No. US 2004/0644052. The amino alcohol 2 can then be ring closed to give the aryl oxazolidinones 3 using methods

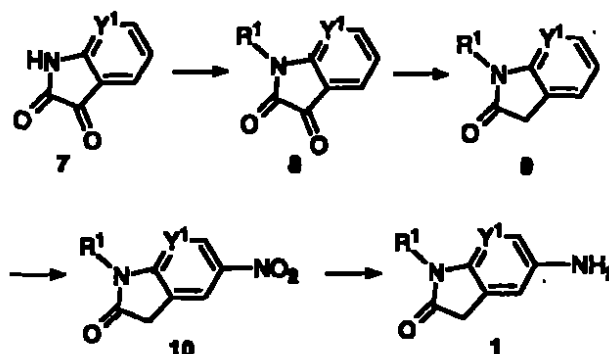
20 known to one skilled in the art. For instance, treatment of 2 with 1,1'-carbonyldiimidazole in a solvent such as acetonitrile or tetrahydrofuran at an appropriate temperature, typically in a range of 20°C to 60°C, or with phosgene in a solvent such as toluene or methylene chloride, or mixtures thereof, in the presence of a base such as triethylamine at an appropriate temperature, typically in arrange from -

25 10°C to 25°C, affords the oxazolidinone 3. Subsequent treatment of oxazolidinone

20
18

ester 3 with ammonia or optionally substituted amines (R^2NH_2) in a suitable solvent such as methanol or acetonitrile affords amides 4 ($R^2 = H$ or alkyl).

SCHEME II

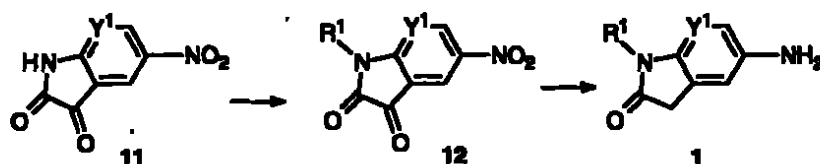


5

Oxindole intermediates may be prepared according to the method of Scheme II. Isatin 7, obtained commercially or conveniently prepared according to the methods of Gassman described in *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1344 and US Patent Nos. 4,188,325 and 4,252,723, is treated with an alkylating agent, e.g., iodomethane, iodoethane, or iodopropane, in the presence of a suitable base (e.g. an amine base such as triethylamine or di-iso-propylethylamine or lithium, sodium, potassium or cesium carbonate) in a suitable organic solvent (e.g. DMF, THF, DMSO, dioxane or acetonitrile) at a temperature between 0 °C and 65 °C to afford *N*-alkylated isatin 8. Isatins 8 may be reduced to 1,3-dihydroindol-2-ones 9 by using red phosphorous and iodic acid, by use of hydrogen sulfide in pyridine/co-solvent mixture, or by the Wolf-Kishner reaction. The most convenient procedure involves heating isatin 8 in neat hydrazine hydrate at reflux in the absence of any additional base. 1,3-Dihydroindol-2-one 9 is nitrated regioselectively using methods known to one skilled in the art (e.g., nitric acid in concentrated sulfuric acid or acetic acid, or sodium nitrate in trifluoroacetic acid at temperatures between -20 °C and 25 °C). 5-Nitrooxindole 10 is then reduced by dissolving metal reduction (e.g., iron and ammonium chloride in ethanol/water) or catalytic hydrogenation to provide the 5-aminoxindole 1.

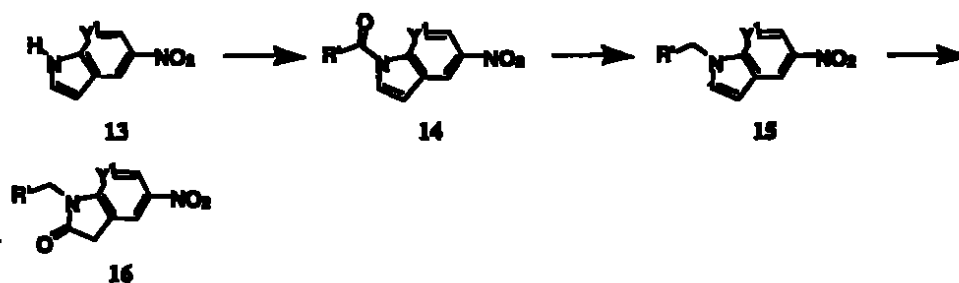
25

SCHEME III



- 5 Alternatively, commercially available 5-nitroisatin is treated with an appropriate alkylating agent, e.g., iodomethane, iodoethane, or iodopropane, in the presence of a suitable base (e.g. an amine base such as triethylamine or di-isopropylethylamine or lithium, sodium, potassium or cesium carbonate) in a suitable organic solvent (e.g. DMF, THF, DMSO, dioxane or acetonitrile) at a temperature
- 10 between 0 °C and 65 °C to afford *N*-alkylated isatin 12. Isatin 12 may be reduced in one step to the requisite 5-aminooxindole 1 by heating in neat hydrazine hydrate at reflux temperatures or by catalytic hydrogenation.

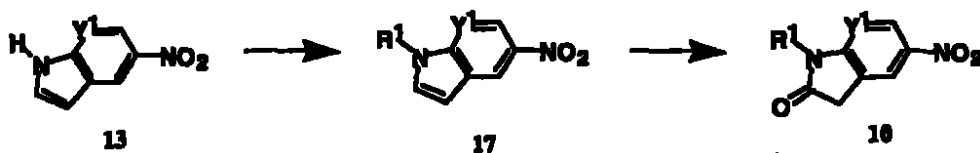
SCHEME IV



- 15 Scheme IV exemplifies another route to prepare 5-nitrooxindole 4. Commercially available 5-nitrooxindole 13 is acylated with an appropriate acid chloride or anhydride in the presence of a suitable base such as triethylamine or pyridine and in a suitable solvent such as methylene chloride at temperatures between
- 20 0 °C and 25 °C. The resulting *N*-acylated oxindole 14 can be reduced to *N*-alkyl oxindole 15 in high yields by BH₃.THF. *N*-Alkyl oxindole 15 is further oxidized to the requisite 5-nitrooxindole 16 by a variety of known methods (e.g. DMSO/HCl, NBS).

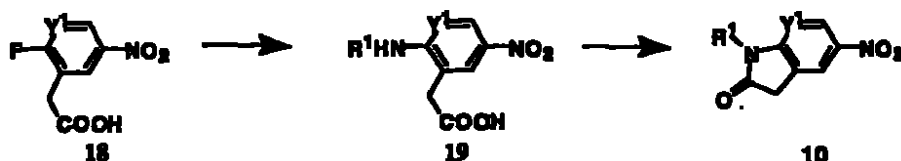
22
24

SCHEME V



- 5 Alternatively, commercially available 5-nitrooxindole is treated with an appropriate alkylating agent, e.g., iodomethane, iodoethane, or iodopropane, in the presence of a suitable base (e.g., sodium hydride or lithium hexamethyldisilazane) in a suitable organic solvent (e.g. DMF, THF, or DMSO) at a temperature between 0 °C and 65 °C to afford *N*-alkylated indole 17. Indole 17 is oxidized to the requisite
- 10 oxindole as discussed in Scheme IV.

SCHEME VI



- 15 In another route exemplified by Scheme VI, an appropriately substituted 2-halo-5-nitrophenylacetic acid 18 (e.g., preferably 2-fluoro-5-nitrophenylacetic acid) is treated with ammonia or an optionally substituted amine (RNH₂) in a suitable solvent such as DMSO or acetonitrile at temperatures between 35 °C and 85 °C to afford
- 20 aniline 19 (R = H or optionally substituted alkyl). Aniline 19 is treated with a strong acid such as HCl, H₂SO₄, or TFA to effect cyclization to the requisite 5-nitrooxindole 10.

Medical and Veterinary Uses

- 25 It is known that as a chemical compound class, oxazolidinones generically inhibit monoamine oxidase (MAO), the enzyme responsible for preventing acute blood pressure elevation by the endogenous and dietary amine, tyramine. Accordingly, there is a demand to discover oxazolidinone antibiotics, which possess minimum MAO inhibitory activity to lower risk of potential drug-drug interactions. It
- 30 has been discovered that, compounds of the present invention has unexceptedly weak

23
24

MAO inhibitory activity, which indicates it possess the capacity to minimize or eliminate potential drug-drug interactions since strong inhibition of monoamine oxidase can result in altered clearance rates for other compounds normally metabolized by it, including several pharmaceuticals.

- 5 The compounds of the present invention may be used for the treatment of infectious, Gram-positive bacterial infections caused by a variety of bacterial organisms, including those that require long-term therapy (>28 days).

Examples of the bacterial organisms include gram-positive bacteria such as multiple resistant staphylococci, for example *S. aureus* and *S. epidermidis*; multiple
10 resistant streptococci, for example *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*; and multiple resistant Enterococci, for example *E. faecalis*; gram negative aerobic bacteria such as Haemophilus, for example *H. influenzae* and Moraxella, for example *M. catarrhalis*; as well as anaerobic organisms such as bacteroides and clostridia species, and acid-fast organisms such as Mycobacteria, for example *M. tuberculosis*; and/or
15 *Mycobacterium avium*. Other examples include Escherichia, for example *E. coli*. intercellular microbes, for example Chlamydia and Rickettsiae.

Examples of infections that may be treated with the compounds of the present invention include central nervous system infections, external ear infections, infections of the middle ear, such as acute otitis media, infections of the cranial sinuses, eye
20 infections, infections of the oral cavity, such as infections of the teeth, gums and mucosa, upper respiratory tract infections, lower respiratory tract infections, genitourinary infections, gastrointestinal infections, gynecological infections, septicemia, bone and joint infections, skin and skin structure infections, bacterial endocarditis, burns, antibacterial prophylaxis of surgery, and antibacterial prophylaxis
25 in immunosuppressed patients, such as patients receiving cancer chemotherapy, or organ transplant patients. Specifically, infectious diseases that may be treated with the compounds of the present invention are gram-positive infections such as osteomyelitis, endocarditis and diabetic foot.

Antibacterial activity

- 30 The *in vitro* antibacterial activity of the compounds of the present invention may be assessed by following procedures recommended in (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,

29/2

Wayne, PA; (2) National Committee for Clinical Laboratory Standards (Mar. 2001), *Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria*, Approved Standard (5th ed), M11-A4, NCCLS, Wayne, PA; (3) National Committee for Clinical Laboratory Standards (Jan.2003), *MIC testing supplemental tables*, M100-S13 (for use with M7-A6), NCCLS, Wayne, PA; and (4) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology* (8th ed) Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003. The MIC value is the lowest concentration of drug which prevented macroscopically visible growth under the conditions of the test. Table 1 shows the in vitro testing results.

10

Table 1

Results of *in vitro* antibacterial activity MIC₉₀ (µg/mL)

Example No.	<i>S. aureus</i> UC-76 SA-1	<i>S. pneumoniae</i> SV1 SP-3	<i>E. faecalis</i> MGH-2 EF 1-1
1	2	2	4
2	2	2	4
3	16	16	16
4	4	2	4
5	4	4	4
6	4	4	4
7	4	4	4
8	4	4	4
9	8	4	8
10	4	4	4
11	8	8	16
12	8	8	16
13	4	8	8
14	4	4	4
15	4	8	8
16	8	16	16
17	4	8	8
18	8	8	8
19	4	4	4
20	64	64	64
21	64	64	64
22	32	64	64
23	16	32	64

Pharmaceutical Salts

The compound of formula I may be used in its native form or as a salt. In cases where forming a stable nontoxic acid or base salt is desired, administration of the compound as a pharmaceutically acceptable salt may be appropriate. Examples of pharmaceutically acceptable salts of the present invention include inorganic salts such

25
23

as hydrochloride, hydrobromide, sulfate, nitrate, bicarbonate, carbonate salts, and organic salts such as tosylate, methanesulfonate, acetate, citrate, malonate, tartarate, succinate, benzoate, ascorbate, etoglutarate, and glycerophosphate. .

Pharmaceutically acceptable salts may be obtained using standard procedures well known in the art, for example, reacting a sufficiently basic compound such as an amine with a suitable acid affording a physiologically acceptable anion. Alkali metal (for example, sodium, potassium or lithium) or alkaline earth metal (for example calcium) salts of carboxylic acids can also be made.

Routes of Administration

The oxazolidinone antibacterial prodrugs of this invention have useful activity against a variety of organisms including, but not limiting to, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella catarrhalis* and *H. influenzae*. In therapeutic use for treating, or combating, bacterial infections in a mammal (i.e. human and animals) an oxazolidinone prodrug of the present invention or its pharmaceutical compositions can be administered orally, parenterally, topically, rectally, transmucosally, or intestinally.

Parenteral administrations include indirect injections to generate a systemic effect or direct injections to the afflicted area. Examples of parenteral administrations are subcutaneous, intravenous, intramuscular, intradermal, intrathecal, intraocular, intranasal, intraventricular injections or infusions techniques.

Topical administrations include the treatment of infectious areas or organs readily accessibly by local application, such as, for example, eyes, ears including external and middle ear infections, vaginal, open wound, skins including the surface skin and the underneath dermal structures, or other lower intestinal tract. It also includes transdermal delivery to generate a systemic effect.

The rectal administration includes the form of suppositories.

The transmucosal administration includes nasal aerosol or inhalation applications.

The preferred routes of administration are oral and parenteral.

Composition/Formulation

Pharmaceutical compositions of the present invention may be manufactured by processes well known in the art, e.g., by means of conventional mixing, dissolving,

24
24

granulation, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping, lyophilizing processes or spray drying.

Pharmaceutical compositions for use in accordance with the present invention may be formulated in conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen.

For oral administration, the compounds can be formulated by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers well known in the art. Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, lozenges, dragees, capsules, liquids, solutions, emulsions, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a patient. A carrier can be at least one substance which may also function as a diluent, flavoring agent, solubilizer, lubricant, suspending agent, binder, tablet disintegrating agent, and encapsulating agent. Examples of such carriers or excipients include, but are not limited to, magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, sucrose, pectin, dextrin, mannitol, sorbitol, starches, gelatin, cellulosic materials, low melting wax, cocoa butter or powder, polymers such as polyethylene glycols and other pharmaceutical acceptable materials.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active compound doses.

Pharmaceutical compositions which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with a filler such as lactose, a binder such as starch, and/or a lubricant such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, liquid polyethylene glycols, cremophor, capmul,

27x 25

medium or long chain mono-, di- or triglycerides. Stabilizers may be added in these formulations, also.

Liquid form compositions include solutions, suspensions and emulsions. For example, there may be provided solutions of the compounds of this invention
5 dissolved in water and water-propylene glycol and water-polyethylene glycol systems, optionally containing suitable conventional coloring agents, flavoring agents, stabilizers and thickening agents.

The compounds may also be formulated for parenteral administration, *e.g.*, by injections, bolus injection or continuous infusion. Formulations for parenteral
10 administration may be presented in unit dosage form, *e.g.*, in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating materials such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

For injection, the compounds of the invention may be formulated in aqueous
15 solution, preferably in physiologically compatible buffers or physiological saline buffer. Suitable buffering agents include trisodium orthophosphate, sodium bicarbonate, sodium citrate, N-methylglucamine, L(+)-lysine and L(+)-arginine.

Parenteral administrations also include aqueous solutions of a water soluble form, such as, without limitation, a salt, of the active compound. Additionally,
20 suspensions of the active compounds may be prepared in a lipophilic vehicle. Suitable lipophilic vehicles include fatty oils such as sesame oil, synthetic fatty acid esters such as ethyl oleate and triglycerides, or materials such as liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances which increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Optionally,
25 the suspension may also contain suitable stabilizers and/or agents that increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, *e.g.*, sterile, pyrogen-free water, before use.
30 For suppository administration, the compounds may also be formulated by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and other glycerides.

28
36

For administration by inhalation, compounds of the present invention can be conveniently delivered through an aerosol spray in the form of solution, dry powder, or suspensions. The aerosol may use a pressurized pack or a nebulizer and a suitable propellant. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be controlled by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of, for example, gelatin for use in an inhaler may be formulated containing a power base such as lactose or starch.

For topical applications, the pharmaceutical composition may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions can be formulated in a suitable lotion such as suspensions, emulsion, or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, ceteary alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

For ophthalmic and otitis uses, the pharmaceutical compositions may be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

In addition to the formulations described previously, the compounds may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be in the form of implants. A compound of this invention may be formulated for this route of administration with suitable polymers, hydrophobic materials, or as a sparingly soluble derivative such as, without limitation, a sparingly soluble salt.

Additionally, the compounds may be delivered using a sustained-release system. Various sustained-release materials have been established and are well known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release the compounds for 24 hours or for up to several days.

29.
7ADosage

Pharmaceutical compositions suitable for use in the present invention include compositions wherein the active ingredients are contained in an amount sufficient to achieve the intended purpose, *i.e.*, the treatment or prevent of infectious diseases.

- 5 More specifically, a therapeutically effective amount means an amount of compound effective to prevent, alleviate or ameliorate symptoms of disease or prolong the survival of the subject being treated.

The quantity of active component, that is the compound of this invention, in the pharmaceutical composition and unit dosage form thereof may be varied or
10 adjusted widely depending upon the manner of administration, the potency of the particular compound and the desired concentration. Determination of a therapeutically effective amount is well within the capability of those skilled in the art. Generally, the quantity of active component will range between 0.5% to 90% by weight of the composition.

- 15 Generally, a therapeutically effective amount of dosage of active component will be in the range of about 0.1 to about 400 mg/kg of body weight/day, more preferably about 1.0 to about 50 mg/kg of body weight/day. It is to be understood that the dosages may vary depending upon the requirements of each subject and the severity of the bacterial infection being treated. In average, the effective amount of
20 active component is about 200 mg to 800 mg and preferable 600 mg per day.

The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example, as two, three, four or more sub-doses per day. The sub-dose itself may be further divided, *e.g.*, into a number of discrete loosely spaced administrations; such as multiple inhalations from an
25 insufflator or by application of a plurality of drops into the eye.

Also, it is to be understood that the initial dosage administered may be increased beyond the above upper level in order to rapidly achieve the desired plasma concentration. On the other hand, the initial dosage may be smaller than the optimum and the daily dosage may be progressively increased during the course of treatment
30 depending on the particular situation. If desired, the daily dose may also be divided into multiple doses for administration, *e.g.*, two to four times per day.

30
28

In cases of local administration or selective uptake, the effective local concentration of the drug may not be related to plasma concentration and other procedures known in the art may be used to determine the desired dosage amount.

Oral Efficacy

5 EXAMPLES

In the discussion above and in the examples below, the following abbreviations have the following meanings. If an abbreviation is not defined, it has its generally accepted meaning.

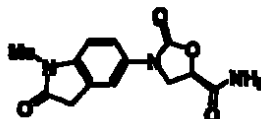
10	bm	=	broad multiplet
	BOC	=	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
	bd	=	broad doublet
	bs	=	broad singlet
	CDI	=	1,1 <i>O</i> -carbodiimidazole
15	d	=	doublet
	dd	=	doublet of doublets
	dq	=	doublet of quartets
	dt	=	doublet of triplets
	DMF	=	dimethylformamide
20	DMAP	=	dimethylaminopyridine
	DMSO	=	dimethyl sulfoxide
	eq.	=	equivalents
	g	=	grams
	h	=	hours
25	HPLC	=	high pressure liquid chromatography
	HATU	=	N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-yl-methylene]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide
	LG	=	leaving group
30	m	=	multiplet
	M	=	molar
	M%	=	mole percent
	max	=	maximum
	meq	=	milliequivalent
35	mg	=	milligram
	mL	=	milliliter
	mm	=	millimeter
	mmol	=	millimol
	q	=	quartet
40	s	=	singlet
	t or tr	=	triplet
	TBS	=	tributylsilyl
	TFA	=	trifluoroacetic acid
	THF	=	tetrahydrofuran
45	TLC	=	thin layer chromatography
	p-TLC	=	preparative thin layer chromatography

31/29

	μL	=	microliter
	N	=	normality
	MeOH	=	methanol
	DCM	=	dichloromethane
5	HCl	=	hydrochloric acid
	ACN	=	acetonitrile
	MS	=	mass spectrometry
	rt	=	room temperature
	EtOAc	=	ethyl acetate
10	EtO	=	ethoxy
	Ac	=	acetate
	NMP	=	1-methyl-2-pyrrolidinone
	μL	=	microliter
	J	=	coupling constant
15	NMR	=	Nuclear magnetic resonance
	MHz	=	megahertz
	Hz	=	hertz
	m/z	=	mass to charge ratio
	min	=	minutes
20	Boc	=	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
	CBZ	=	benzyloxycarbonyl
	DCC	=	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
	PyBop	=	benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

25

Example 1 Preparation of (5*R*)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



30 **Step 1: Preparation of 1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one**

1-Methyl-1*H*-indole-2,3-dione (5.00 g, 31.0 mmol) is heated with neat hydrazine hydrate (30 ml) at 130 °C for 1.5 hours. The reaction mixture is cooled, diluted with ice water, and extracted with ethyl acetate. The extract is washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated to give the title-compound as a
 35 yellowish brown solid. HPLC r.t. 3.69 min; MS for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ m/z 148.1(M+H)⁺.

Step 2: Preparation of 1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

1-Methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 1, 2.10 g, 14.3 mmol) is added in portions to 70% nitric acid (10 ml) at -10 °C. After the addition is complete, the
 40 reaction is allowed to warm to room temperature and then stirred for 5 hours. The mixture is diluted with ice water and the resulting precipitate filtered, washed with

32
39

water, and dried under vacuum to give the title compound as a brown solid. HPLC r.t. 3.97 min; MS for $C_9H_8N_2O_3$ m/z 193.9(M+H)⁺.

Step 3: Preparation of 5-amino-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one

- 5 Iron powder (2.09 g, 37.46 mmol) is added in small portion to a mixture of 1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 2, 1.8 g, 9.36 mmol) and ammonium chloride (4.96 g, 93.6 mmol) in ethanol (100 ml) and water (50 ml) at 90°C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 30min, cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (200 ml). The mixture is filtered
10 through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 1.06min; MS for $C_9H_{10}N_2O$ m/z 163.2(M+H)⁺.

- Step 4: Preparation of (5R)-2-hydroxy-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-propionic acid methyl ester**
15

- 5-Amino-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 1.40 g, 8.63 mmol), methyl (2R)-glycidate (0.882 g, 8.63 mmol), and lithium trifluoromethanesulfonate (1.33 g, 8.63 mmol) in acetonitrile (15 ml) are heated at 70 °C for 4 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried
20 (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (70%EtOAc/Hexane) to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 2.44min; MS for $C_{13}H_{16}N_2O_4$ m/z 265.0(M+H)⁺.

- Step 5: Preparation of (5R)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester**
25

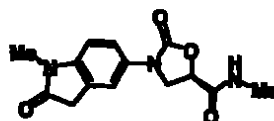
- (5R)-2-Hydroxy-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-propionic acid methyl ester (Step 4, 0.300 g, 1.13 mmol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (0.203 g, 1.248 mmol) in acetonitrile (5 ml) are stirred and heated at 60 °C for 15 minutes. The reaction is cooled and the resulting precipitate
30 filtered, washed with cold acetonitrile, and dried under vacuum to provide the purified title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 3.53 min; MS for $C_{14}H_{14}N_2O_5$ m/z 291.3(M+H)⁺.

33
3/

Step 6: Preparation of (5*R*)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 10 ml) is added to (5*R*)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 5, 0.24 g, 0.826 mmol) at 0 °C and the suspension stirred at 0 °C for 4 hours. The precipitate is filtered, washed with methanol, and dried under vacuum to provide the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 2.865 min; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 6, 9.6 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 6, 9 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (s, 3H); MS for C₁₃H₁₃N₃O₄ *m/z* 276 (M+H)⁺.

Example 2 Preparation of (5*R*)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide

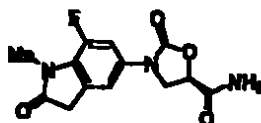


15

Methylamine in methanol (2M, 4 ml) is added to solid (5*R*)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 1, Step 5, 0.070 g, 0.241 mmol) at 0 °C and the suspension stirred at 0 °C for 1 hour. The resulting precipitate is filtered, washed with methanol, and dried under vacuum to provide the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.050 min; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 5.7, 9.6 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 6, 9 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.62 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H); MS for C₁₄H₁₃N₃O₄ *m/z* 290 (M+H)⁺.

25

Example 3 Preparation of (5*R*)-3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



Step 1: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-1*H*-indole-2,3-dione

34
32

7-Fluoro-1*H*-indole-2,3-dione (prepared according to the method of Gassman as described in US Patent 4,188,325, 1.0 g, 6.05 mmol), iodomethane (1.13 ml, 18.2 mmol) and potassium carbonate (1.65 g, 12.1 mmol) in DMF (15 ml) are stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated to give the title compound as an orange solid. HPLC r.t. 3.79 min; MS for $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}_2$ m/z 180.0($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Step 2: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one

7-Fluoro-1-methyl-1*H*-indole-2,3-dione (Step 1, 1.05 g, 5.86 mmol) is heated with neat hydrazine hydrate (10 ml) at 130 °C for 1 hour. The mixture is cooled, diluted with ice water and extracted with ethyl acetate. The extract is washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated to give the title compound as a light yellow solid. HPLC r.t. 4.07 min; MS for $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}$ m/z 165.16 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15

Step 3: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

7-Fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 2, 0.89 g, 5.38 mmol) is added portionwise to 70% nitric acid (5 ml) at -10 °C. After the addition is complete, the reaction is allowed to warm to room temperature and then stirred for 7 hours. The mixture is diluted with ice water and the resulting precipitate filtered, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 4.32 min.

Step 4: Preparation of 5-amino-7-fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Iron powder (0.883 g, 15.8 mmol) is added in small portions to 7-fluoro-1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 0.830 g, 3.95 mmol) and ammonium chloride (2.10 g, 39.5 mmol) in ethanol (50 ml) and water (25 ml) at 90 °C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 30 min, cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (100 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 1.95 min; MS for $\text{C}_9\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$ m/z 181.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

35
33

Step 5: Preparation of (5*R*)-3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester

5-Amino-7-fluoro-1-methyl-1, 3-dihydro-indol-2-one (Step 4, 0.64 g, 3.55 mmol), methyl (2*R*)-glycidate (0.363 g, 3.55 mmol) and lithium

- 5 trifluoromethanesulfonate (0.55 g, 3.55 mmol) in acetonitrile (15 ml) are heated at 60 °C for 8 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (30% EtOAc/Hexane) to give the title compound as a light yellow solid. HPLC r.t. 3.24 min; MS for C₁₃H₁₃FN₂O₄ m/z 283.2 (M+H)⁺.

10

Step 6: Preparation of (5*R*)-3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(5*R*)-3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2, 3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (Step 5, 0.15 g, 0.531 mmol) and 1,1-

- 15 carbonyldiimidazole (0.095 g, 0.584 mmol) in acetonitrile (4 ml) are stirred and heated at 60 °C for 45 minutes. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a light yellow solid. HPLC r.t. 4.0 min; MS for C₁₄H₁₃FN₂O₅ m/z 309.1 (M+H)⁺.

20

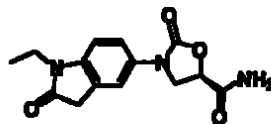
Step 7: Preparation of (5*R*)-3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2*M*, 5 ml) is added to (5*R*)-3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

- 25 (Step 6, 0.100 g, 0.324 mmol) at 0 °C. The reaction is allowed to warm to room temperature and stirred for 2h. The solvent is evaporated and the residue purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 3.264 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) □ 7.29 (d, 1H), 7.25 (dd, *J* = 2.1, 13 Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6, 9.3 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 6, 9.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H); MS for C₁₃H₁₂FN₃O₄ m/z 294 (M+H)⁺.
- 30

36/
3A

Example 4 Preparation of (5R)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



5 **Step 1: Preparation of 1-ethyl-1H-indole-2,3-dione**

1H-Indole-2,3-dione (5.00 g, 0.034 mol), iodoethane (5.44 ml, 0.068 mol) and potassium carbonate (9.28 g, 0.068 mol) in DMF (50 ml) are stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as an orange solid. HPLC r.t. 3.96 min; MS for C₁₀H₉NO₂ m/z 176.1 (M+H)⁺.

10 **Step 2: Preparation of 1-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one**

1-Ethyl-1H-indole-2,3-dione (Step 1, 5.60 g, 31.9 mmol) is heated with neat hydrazine hydrate (20 ml) at 130 °C for 1 hour. The reaction mixture is cooled, diluted with ice water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a yellowish orange solid. HPLC r.t. 4.12 min; MS for C₁₀H₁₁NO m/z 162.1 (M+H)⁺.

Step 3: Preparation of 1-ethyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

20 1-Ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 2, 4.00 g, 24.8 mmol) is added to a stirred solution of sodium nitrate (2.10 g, 24.8 mmol) in trifluoroacetic acid (100 ml). The reaction mixture is stirred at room temperature for 30 minutes and then poured on ice. The resulting precipitate was filtered, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound as a brown solid. HPLC r.t. 4.29 min; MS for C₁₀H₁₀N₂O₃ m/z 207.2 (M+H)⁺.

Step 4: Preparation of 5-amino-1-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Iron powder (3.89 g, 69.8 mmol) is added portionwise to a mixture of 1-ethyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 3.60 g, 17.5 mmol) and ammonium chloride (9.24 g, 175 mmol) in ethanol (150 ml) and water (75 ml) at 90 °C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 30 minutes, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (300 ml). The mixture is filtered through celite, the

32
35

organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 1.86 min; MS for $C_{10}H_{12}N_2O$ m/z 177.1 (M+H)⁺.

5 Step 5: Preparation of (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester

5-Amino-1-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 4, 1.10 g, 6.24 mmol), methyl (2*R*)-glycidate (0.637 g, 6.24 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.961 g, 6.24 mmol) in acetonitrile (10 ml) are heated at 70 °C for 3 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (70% EtOAc/Hexane) to give pure the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 2.66 min; MS for $C_{14}H_{18}N_2O_4$ m/z 279.4 (M+H)⁺.

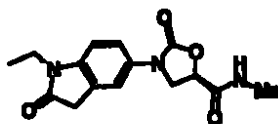
15 Step 6: Preparation of (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(5*R*)-3-(1-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (Step 5, 0.200 g, 0.718 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.127 g, 0.789 mmol) in acetonitrile (5 ml) are stirred and heated at 60 °C for 30 minutes. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 3.81 min; MS for $C_{15}H_{18}N_2O_5$ m/z 305.2 (M+H)⁺.

25 Step 7: Preparation of (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2*M*, 6 ml) is added to (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 6, 0.12 g, 0.394 mmol) at 0 °C and the suspension stirred at 0 °C for 2 hours. The solvent is evaporated and the residue purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.120 min; ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.00 (dd, J = 6.3, 9.6 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.77 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS for $C_{14}H_{15}N_3O_4$ m/z 290 (M+H)⁺.

Example 5 Preparation of (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide

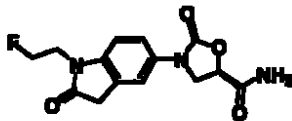


5

Methylamine in methanol (2*M*, 3 ml) is added to solid (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 4, Step 4, 0.060 g, 0.197 mmol) at 0 °C and the mixture stirred at 0 °C for 1 hour. The precipitate is filtered, washed with methanol, and dried under vacuum to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.314 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 6, 9.9 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 6, 9.3 Hz, 1H), 3.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS for C₁₅H₁₇N₃O₄ *m/z* 304 (M+H)⁺.

15

Example 6 Preparation of (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



20 Step 1: Preparation of 1-(2-fluoro-ethyl)-1*H*-indole-2,3-dione

1*H*-Indole-2,3-dione (2.5.0 g, 0.017 mol), 1-iodo-2-fluoroethane (5.96 ml, 0.034 mol) and potassium carbonate (4.64 g, 0.034 mol) in DMF (25 ml) are stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as an orange solid. HPLC r.t. 3.77 min; MS for C₁₀H₉FN₂O₂ *m/z* 194.1(M+H)⁺.

Step 2: Preparation of 1-(2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one

1-(2-Fluoro-ethyl)-1*H*-indole-2,3-dione (Step 1, 3.00 g, 15.5 mmol) is heated with neat hydrazine hydrate (10 ml) at 130 °C for 30 minutes. The reaction mixture is

39
3A

cooled, diluted with ice water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 3.94 min; MS for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}$ m/z 180.1($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Step 3: Preparation of 1-(2-fluoro-ethyl)-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

1-(2-Fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 2, 1.90g, 10.6 mmol) is added to a solution of sodium nitrate (0.90 g, 10.6 mmol) in trifluoroacetic acid (48 ml) and stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture is diluted with ice water and the resulting precipitate filtered, washed with water, and dried
10 (Na_2SO_4) and evaporated to give the title compound as a brown solid. HPLC r.t. 4.15 min.

Step 4: Preparation of 5-amino-1- (2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one

Iron powder (1.83 g, 33.0 mmol) is added in small portions to 1-(2-fluoro-ethyl)-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 1.85 g, 8.25 mmol) and ammonium
15 chloride (4.36 g, 82.5 mmol) in ethanol (80 ml) and water (40 ml) at 90 °C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 30 minutes, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (300 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried
20 (Na_2SO_4) and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 1.36 min; MS for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ m/z 195.1($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Step 5: Preparation of (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propionic acid methyl ester

25 5-Amino-1- (2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 4, 0.70 g, 3.60 mmol), methyl (2*R*)-glycidate (0.368 g, 3.60 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.55 g, 3.60 mmol) in acetonitrile (6 ml) are heated at 70 °C for 3 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by flash
30 chromatography (70% EtOAc/Hexane) to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 2.55min; MS for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$ m/z 297.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40
3B

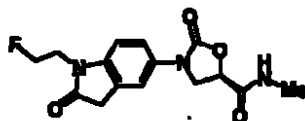
Step 6: Preparation of (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(5*R*)-3-[1-(2-Fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (0.35 g, 1.18 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.21 g, 0.13 mmol) in acetonitrile (5ml) are stirred and heated at 60 °C for 30min. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 3.72 min; MS for C₁₅H₁₅FN₂O₅ m/z 323.2(M+H)⁺.

Step 7: Preparation of (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 5 ml) is added to solid (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 6, 0.10 g, 0.31 mmol) at 0 °C, the mixture allowed to warm to room temperature and then stirred for 30 min. The solvent is evaporated and the residue purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 2.994 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.60 (s, 1H), 7.25 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6.3, 9.6 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 6, 9 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.1 Hz), 3.59 (s, 2H); MS for C₁₄H₁₄FN₃O₄ m/z 308 (M+H)⁺.

Example 7 Preparation of (5*R*)-3-[1-(3-fluoro-propyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide



25

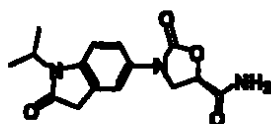
Methylamine in methanol (2M, 4 ml) is added to solid (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 6, Step 6, 0.070 g, 0.217 mmol) at 0 °C and the reaction mixture stirred at 0 °C for 1 hour. The resulting precipitate was filtered, washed with methanol, and dried under vacuum to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 2.994 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.60 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.1, 8.4

41 39

Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H), 4.98 (dd, $J = 5.4, 9.6$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 6, 9.3$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 4.5$ Hz), 3.58 (s, 2H), 2.93 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H); MS for $C_{15}H_{16}FN_3O_4$ m/z 322 (M+H)⁺.

5

Example 8 Preparation of (5*R*)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



10 **Step 1: Preparation of 1-isopropyl-1*H*-indole-2,3-dione**

1*H*-Indole-2, 3-dione (5.0 g, 0.034 mol), iodopropane (6.83 ml, 0.068 mol) and potassium carbonate (9.28 g, 0.068 mol) in DMF (30 ml) are stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as an orange solid. HPLC r.t. 4.38 min; MS for $C_{11}H_{11}NO_2$ m/z 190.1 (M+H)⁺.

15

Step 2: Preparation of 1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one

1-Isopropyl-1*H*-indole-2,3-dione (Step 1, 3.00 g, 15.9 mmol) was heated with neat hydrazine hydrate (10 ml) at 130 °C for 1.5 hours. The reaction was cooled, diluted with ice water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 4.54 min; MS for $C_{11}H_{13}NO$ m/z 176.1(M+H)⁺.

20

Step 3: Preparation of 1-isopropyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

1-Isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 2, 2.50 g, 14.3 mmol) is added to a stirred solution of sodium nitrate (1.20g, 14.26mmol) in trifluoroacetic acid (50ml) and stirred at room temperature for 5h. The reaction was diluted with ice water and resulting precipitate filtered, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound as a brown solid. HPLC r.t. 4.71 min; MS for $C_{11}H_{12}N_2O_3$ m/z 219.0 (M-H)⁻.

25

30

Step 4: Preparation of 5-amino-1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one

42
96

Iron powder (2.63 g, 47.2 mmol) is added in small portion to a mixture of 1-isopropyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 2.60 g, 11.8 mmol) and ammonium chloride (6.27 g, 118 mmol) in ethanol (80 ml) and water (40 ml) at 90 °C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 45min, then cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (250ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a dark brown gummy solid. HPLC r.t. 2.51 min; MS for C₁₁H₁₄N₂O m/z 191.1(M+H)⁺.

10 Step 5: Preparation of (5R)-2-hydroxy-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-propionic acid methyl ester

5-Amino-1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 4, 1.00 g, 5.25 mmol), methyl (2R)-glycidate (0.536 g, 5.25 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.81 g, 5.25 mmol) in acetonitrile (10 ml) are heated at 70 °C for 3 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (70% EtOAc/Hexane) to give pure the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 2.95 min; MS for C₁₃H₂₀N₂O₄ m/z 293.0(M+H)⁺.

20 Step 6: Preparation of (5R)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(5R)-2-Hydroxy-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-propionic acid methyl ester (Step 5, 0.57 g, 1.95 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.348 g, 2.14 mmol) in acetonitrile (10 ml) is stirred and heated at 60 °C for 45 min. The mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a light pink foamy solid. HPLC r.t. 4.18 min; MS for C₁₆H₁₈N₂O₅ m/z 319.2(M+H)⁺.

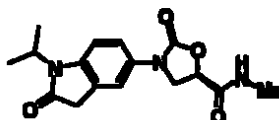
30 Step 7: Preparation of (5R)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 15 ml) is added to (5R)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 6, 0.40 g, 1.25 mmol) at 0 °C and the reaction stirred at 0 °C for 1hour. The mixture was

23
A7

evaporated and the residue purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.499 min; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 5.00 (dd, $J = 6, 9.6$ Hz, 1H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.29 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 6, 9.6$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); MS for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 304 (M+H) $^+$.

Example 9 Preparation of (5*R*)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide

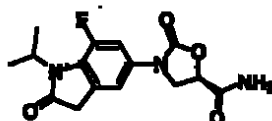


10

Methylamine in methanol (2M, 4 ml) is added to solid (5*R*)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 8, Step 6, 0.11 g, 0.345 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 10 min. The reaction is evaporated and the residue purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.656 min; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 4.98 (dd, $J = 6, 9.6$ Hz, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 4.28 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 6, 9.6$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); MS for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 318 (M+H) $^+$.

20

Example 10 Preparation of (5*R*)-3-(7-fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



25

Step 1: Preparation of 7-fluoro-1-isopropyl-1*H*-indole-2,3-dione

7-Fluoro-1*H*-indole-2,3-dione (1.50 g, 9.08 mmol), iodopropane (1.82 ml, 18.2 mmol) and potassium carbonate (2.48 g, 18.2 mmol) in DMF (20 ml) is stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified

30

by flash chromatography (10% EtOAc/Hexane) to give the title compound as an orange solid. HPLC r.t. 4.99 min.

Step 2: Preparation of 7-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-indole-2-one

5 7-Fluoro-1-isopropyl-1*H*-indole-2, 3-dione (Step 1, 1.3 g, 6.27 mmol) is heated with neat hydrazine hydrate (10 ml) at 130 °C for 1 hour. The mixture is cooled, diluted with ice water and extracted with ethyl acetate. The extract is washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a light brown viscous liquid which slowly solidified on standing. HPLC r.t. 5.10 min.

10

Step 3: Preparation of 7-fluoro-1-isopropyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

70% nitric acid (0.297 ml, 4.65 mmol) is added dropwise to 7-fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 2, 0.90 g, 4.65 mmol) in concentrated sulfuric acid (14.5 ml) at -10 °C. The reaction is stirred at -10°C for 30 minutes and then
15 poured into ice water. The resulting precipitate is filtered, washed with water and dried under vacuum to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 5.31min.

Step 4: Preparation of 5-amino-7-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one

20 Iron powder (0.854 g, 15.3 mmol) is added portionwise to a mixture of 7-fluoro-1-isopropyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 0.91 g, 3.82 mmol) and ammonium chloride (2.04 g, 38.2 mmol) in ethanol (50 ml) and water (25 ml) at 90 °C. The reaction is stirred vigorously and heated for 30min, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (150ml). The mixture is filtered
25 through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give the title compound as a dark brown gummy solid. HPLC r.t. 2.97 min; MS for C₁₁H₁₃FN₂O m/z 209.1(M+H)⁺.

Step 5: Preparation of 3-(7-fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-

30 ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester

5-Amino-7-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 4, 0.79 g, 3.79 mmol), methyl (2*R*)-glycidate (0.387 g, 3.79 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.587 g, 0.387mmol) in acetonitrile (10ml) are heated at

45 1/3

90 °C for 24 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (60% EtOAc/Hexane) to give the title compound as a brown solid. HPLC r.t. 4.05 min; MS for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$ m/z 311.0($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

Step 6: Preparation of (5*R*)-3-(7-fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(5*R*)-3-(7-Fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (Step 5, 0.16 g, 0.515 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.092 g, 0.567 mmol) in acetonitrile (5 ml) are stirred and heated at 60 °C overnight. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by PTLC (5% MeOH/DCM) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 4.75 min; MS for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5$ m/z 337.1($\text{M}+\text{H}$)⁺.

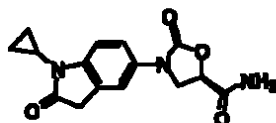
15

Step 7: Preparation of (5*R*)-3-(7-fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2*M*, 3 ml) is added to solid (5*R*)-3-(7-Fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 6, 0.040 g, 0.119 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 1 hour. The reaction is evaporated and the residue purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.999 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.1, 14 Hz, 1H), 6.68 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.00 (dd, J = 5.7, 9.3 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.27 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 322 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25

Example 11 Preparation of (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



30

Step 1: Preparation of (2-fluoro-5-nitrophenyl)acetic acid

26
29

(2-Fluorophenyl)acetic acid (5 g, 0.0324 mol) is dissolved in concentrated sulfuric acid (20 ml) and the resulting solution cooled to -10°C with vigorous stirring. A solution of nitric acid (2.08 ml, 69.3%, 0.0324 mol) and sulfuric acid (2 ml) is added dropwise at a rate such that the temperature remains below -5°C . The thickened slurry is stirred for 15 minutes and then poured on ice. The resulting white precipitate is filtered and dried under vacuum to give the title compound. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (1H, dd), 8.26-8.18 (1H, m), 7.48 (1H, t), 3.80 (2H, d).

Step 2: Preparation of 1-cyclopropyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

(2-Fluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (Step 1, 1.00 g, 0.00502 mol) and cyclopropylamine (6 eq., 2.08 ml, 0.0301 mol) are mixed in DMSO (5 ml) and stirred at 45°C overnight. Excess cyclopropylamine is removed under vacuum and 2N hydrochloric acid (20 ml) added in one portion. The mixture is stirred for 20 minutes at room temperature and the resulting light yellow precipitate filtered, washed with water and dried under vacuum.

Step 3: Preparation of 5-amino-1-cyclopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Iron powder (1.26 g, 22.9 mmol) is added portionwise to 1-cyclopropyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 2, 1.25 g, 5.72 mmol) and ammonium chloride (3.01 g, 57.2 mmol) in ethanol (50 ml) and water (25 ml) at 90°C . The reaction is stirred vigorously and heated for 30 min, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (150 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 2.21 min; MS for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ m/z 189.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Step 4: Preparation of (5R)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester

5-Amino-1-cyclopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 0.98 g, 5.20 mmol), methyl (2R)-glycidate (0.531 g, 5.20 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.80 g, 5.20 mmol) in acetonitrile (10 ml) are heated at 70°C for 3 hours. The reaction is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (70%

42
95

EtOAc/Hexane) to give the title compound as an off white solid. HPLC R.T. 2.73min; MS for $C_{15}H_{18}N_2O_4$, m/z 291.3(M+H)⁺.

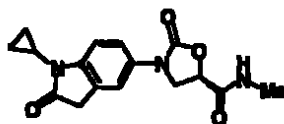
Step 5: Preparation of (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(5*R*)-3-(1-Cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (Step 4, 0.16 g, 0.551 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.099 g, 0.606 mmol) in acetonitrile (5 ml) are stirred and heated at 60 °C for 45 minutes. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.91min; MS for $C_{16}H_{18}N_2O_5$, m/z 317.1(M+H)⁺.

Step 6: Preparation of (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 10 ml) is added to (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 5, 0.160 g, 0.505 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 2 hours. The reaction was evaporated and the residue triturated with methanol to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.233 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6, 9.3 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 6, 9.3 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H) 2.61-2.66 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.897 (m, 2H); MS for $C_{15}H_{15}N_3O_4$, m/z 302 (M+H)⁺.

Example 12 Preparation of (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide



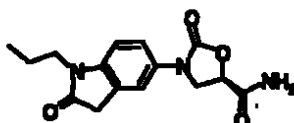
Methylamine in methanol (2M, 4 ml) is added to (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 11, Step 4, 0.04 g, 0.126 mmol) at 0 °C and stirred at 0°C for 1h. The resulting precipitate was filtered, washed with methanol and dried under vacuum to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 3.365 min; ¹H NMR (300 MHz,

48
46

DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 5.7, 9.6 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 6, 9.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H) 2.62 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.56-2.59 (m, 1H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H); MS for C₁₆H₁₇N₃O₄ *m/z* 316 (M+H)⁺.

5

Example 13 Preparation of (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



10 **Step 1: Preparation of 5-nitro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one**

(2-Fluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (Step 1, Example 11, 5.00 g, 0.0251 mol) and *n*-propylamine (5 eq., 10.4 ml, 0.126 mol) are mixed in DMSO (25 ml) and stirred at 45 °C overnight. Excess *n*-propylamine is removed under vacuum and 2*N* hydrochloric acid (80 ml) added in one portion. The mixture is stirred for 20 minutes
15 at room temperature and the resulting light yellow precipitate filtered, washed with water and dried under vacuum to give the title compound. HPLC r.t. 4.68 min MS for C₁₁H₁₂N₂O₃ *m/z* 220.9 (M+H)⁺.

Step 2: Preparation of 5-amino-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one

20 Iron powder (3.30 g, 59 mmol) is added portionwise to 5-Nitro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one (3.25 g, 14.8 mmol) and ammonium chloride (7.8 g, 148 mmol) in ethanol (100 ml) and water (50 ml) at 90 °C. The reaction is stirred vigorously and heated for about 60 min, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (500 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer
25 separated and washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound. HPLC r.t. 2.62 min; MS for C₁₁H₁₄N₂O *m/z* 191.1 (M+H)⁺.

Step 3: Preparation of (*R*)-2-hydroxy-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-propionic acid methyl ester

30 5-Amino-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.12 g, 5.88 mmol), methyl (2*R*)-glycidate (0.601 g, 5.88 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.904 g, 5.88 mmol) in acetonitrile (7 ml) are heated at 90 °C for 4 hours. The reaction is diluted

49
4A

with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (55% EtOAc/Hexane) to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 2.94 min; MS for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ m/z 293.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

Step 4: Preparation of (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

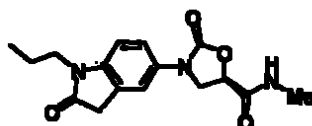
(*R*)-2-Hydroxy-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-propionic acid methyl ester (1.06 g, 3.63 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.648 g, 3.99 mmol) in acetonitrile (7 ml) are stirred and heated at 60 °C for 30 minutes. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 4.18 min; MS for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 318.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Step 5: Preparation of (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 5 ml) is added to (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (0.180 g, 0.565 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 2 hours. The reaction was evaporated and the residue triturated with methanol to give the title compound as an off white solid (0.125 g, 73%); HPLC r.t. 3.233 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.56 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 4.99 (dd, $J = 5.7$, 9.3 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 304.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25

Example 14 Preparation of (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide

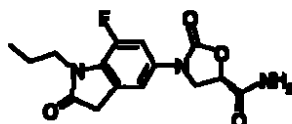


30 Methylamine in methanol (2M, 5 ml) is added to 2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 36, 0.150 g, 0.471 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 30 minutes. The resulting

50
7/8

precipitate was filtered, washed with methanol and dried under vacuum to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 3.59 min; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.56 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 4.98 (dd, $J = 5.4$, 9.3 Hz, 1H), 4.19-4.32 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.69 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 318.2 (M+H) $^+$.

Example 15 Preparation of (R)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



Step 1: Preparation of (2,3-difluoro-5-nitrophenyl)acetic acid

(2,3-Difluoro-phenyl)-acetic acid (5 g, 0.0290 mol) is dissolved in concentrated sulfuric acid (20 ml) and the resulting solution cooled to -10°C with vigorous stirring. A solution of nitric acid (1.88 ml, 69.3%, 0.0290 mol) and sulfuric acid (2 ml) is added dropwise at a rate such that the temperature remains below -5°C . The thickened slurry is stirred for 15 minutes and then poured on ice. The resulting white precipitate is filtered and dried under vacuum (6.3 g, 99%) and consists of a 50/50 mixture of 5 and 6- NO_2 regioisomers suitable for use directly in the next step.

Step 2: Preparation of 7-fluoro-5-nitro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Crude (2,3-difluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (2.00 g, 9.2 mmol) and *n*-propylamine (6 eq., 4.54 ml, 0.0553 mol) are mixed in DMSO (10 ml) and stirred at 50°C for 2 hours. 2N Hydrochloric acid (40 ml) is added in one portion and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The resulting light yellow precipitate is filtered, washed with water and dried under vacuum. The residue is purified by flash column chromatography (20% Ethylacetate/hexane) to give product as a yellow solid (0.93 g, 42% isolated yield, 85% assuming that starting material is 50% desired 5- NO_2 isomer); HPLC r.t. 5.40 min; MS for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$ m/z 239.1 (M+H) $^+$.

Step 3: Preparation of 5-amino-7-fluoro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one

51
49

Iron powder (0.855 g, 15.3 mmol) is added in small portions to 7-fluoro-5-nitro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 1, 0.910 g, 3.82 mmol) and ammonium chloride (2.02 g, 38.2 mmol) in ethanol (60 ml) and water (30 ml) at 90 °C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 60 min, cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (300 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 3.03 min; MS for C₁₁H₁₃FN₂O m/z 209.0 (M+H)⁺.

10 Step 4: Preparation of (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester

5-Amino-7-fluoro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.300 g, 1.44 mmol), methyl (2*R*)-glycidate (0.147 g, 1.44 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.220 g, 1.44 mmol) in acetonitrile (5 ml) are heated at 90 °C for 8 hours. The reaction is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLC (5% methanol/dichloromethane) to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 4.03 min; MS for C₁₅H₁₉FN₂O₄ m/z 311.2 (M+H)⁺.

20 Step 5: Preparation of (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(*R*)-3-(7-Fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (0.250 g, 0.805 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.130 g, 0.805 mmol) in acetonitrile (4 ml) are stirred and heated at 60 °C for 1 hour. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as an off white solid (0.135 g, 50%); HPLC r.t. 4.78 min; MS for C₁₆H₁₇FN₂O₅ m/z 337.1 (M+H)⁺.

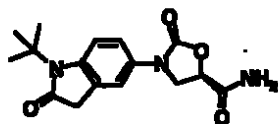
30 Step 6: Preparation of (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2*M*, 4 ml) is added to (*R*)-3-(7-Fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 4, 0.130 g, 0.387 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 2 hours, then 2.5 hours at room

52
50

temperature. The reaction was evaporated and the residue triturated with methanol to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 3.96 min; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.28 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.5, 12.9$ Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.00 (dd, $J = 6.3, 9.6$ Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 322.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 16 Preparation of (R)-3-(1-tert-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



10

Step 1: Preparation of (2-tert-butylamino-5-nitro-phenyl)-acetic acid

(2-Fluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (Step 1, Example 11, 3.00 g, 15.07 mmol) and *t*-butylamine (4.8 ml, 45.2 mmol) are mixed in dimethyl sulfoxide (20 ml) and stirred at 45 °C overnight. The mixture is diluted with water and the resulting yellow precipitate filtered, washed with water and dried under vacuum to give the title compound. HPLC r.t. 5.04 min.

Step 2: Preparation of 1-tert-butyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

(2-tert-Butylamino-5-nitro-phenyl)-acetic acid (2.00 g, 7.93 mmol) and 2N hydrochloric acid (40 ml) are heated at 50 °C for 12 hours. The resulting precipitate is filtered and dried under vacuum to give the title compound as a light yellow solid. HPLC r.t. 4.90 min.

Step 3: Preparation of 5-amino-1-tert-butyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Iron powder (0.752 g, 13.7 mmol) is added portionwise to 1-tert-Butyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (0.80 g, 3.42 mmol) and ammonium chloride (1.81 g, 34.2 mmol) in ethanol (20 ml) and water (10 ml) at 90 °C. The reaction is stirred vigorously and heated for 30 min, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (100 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated to give the title compound as a brown solid. HPLC r.t. 2.24 min; MS for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ m/z 205.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

53
ST

Step 4: Preparation of (*R*)-3-(1-*tert*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester

5 5-Amino-1-*tert*-butyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.48 g, 2.35 mmol), methyl (2*R*)-glycidate (0.23 g, 2.35 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.366 g, 2.35 mmol) in acetonitrile (10 ml) are heated at 70 °C for 12 hours. The reaction is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (70% EtOAc/Hexane) to give the title compound as an off white solid. (0.25g, 40%); HPLC r.t. 3.37 min; MS
10 for C₁₆H₂₂N₂O₄ m/z 307.2 (M+H)⁺.

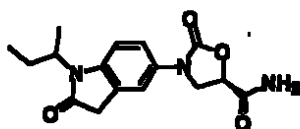
Step 5: Preparation of (*R*)-3-(1-*tert*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(*R*)-3-(1-*tert*-Butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (0.25 g, 0.812 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.13 g, 0.812 mmol) in acetonitrile (5 ml) are stirred and heated at 60 °C for 12 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 4.09 min; MS for C₁₇H₂₀N₂O₅ m/z 333.1 (M+H)⁺.
20

Step 6: Preparation of (*R*)-3-(1-*tert*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 4 ml) is added to (*R*)-3-(1-*tert*-Butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (0.080 g, 0.241 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 2 hours. The reaction was evaporated and the residue triturated with methanol to give the title compound as an off white solid (0.030 g, 38%); HPLC r.t. 3.20 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.84 (br s, 1H), 7.57 (br m, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 8.7, 9 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.45 (s, 9H); MS for
25 C₁₆H₁₉N₃O₄ m/z 318.1 (M+H)⁺.
30

Example 17 Preparation of (*R*)-3-(1-*sec*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

54
SP

Step 1: Preparation of 1-sec-butyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

(2-Fluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (Step 1, Example 11, 2.00 g, 10.0 mmol)
5 and *sec*-butylamine (6 eq., 6.08 ml, 60.2 mmol) are mixed in dimethyl sulfoxide (10 ml) and stirred at 45 °C overnight. Excess *sec*-butylamine is removed under vacuum and 2N hydrochloric acid (40 ml) added in one portion. The mixture is stirred for 1.5 hours at 45 °C and then extracted with dichloromethane. The extract is washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by flash column
10 chromatography to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 5.05 min; MS for C₁₂H₁₄N₂O₃ m/z 235.3 (M+H)⁺.

Step 3: Preparation of 5-amino-1-sec-butyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Iron powder (1.55 g, 28.0 mmol) is added portionwise to 1-*sec*-Butyl-5-nitro-
15 1,3-dihydro-indol-2-one (1.64 g, 7.00 mmol) and ammonium chloride (3.70 g, 70 mmol) in ethanol (70 ml) and water (35 ml) at 90 °C. The reaction is stirred vigorously and heated for 45 min, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (200 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the
20 title compound as a dark brown solid (1.41 g, 99%); HPLC r.t. 2.80 min; MS for C₁₂H₁₆N₂O m/z 205.1 (M+H)⁺.

Step 4: Preparation of (R)-3-(1-sec-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester

25 5-Amino-1-*sec*-butyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 0.90 g, 4.40 mmol), methyl (2R)-glycidate (0.45 g, 4.40 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.676 g, 4.40 mmol) in acetonitrile (7 ml) are heated at 90 °C for 3 hours. The reaction is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (50%
30 EtOAc/Hexane) to give the title compound as an off white solid. (0.710 g, 53%); HPLC r.t. 3.22 min; MS for C₁₆H₂₂N₂O₄ m/z 307.0 (M+H)⁺.

55
53

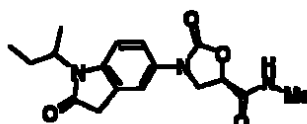
Step 5: Preparation of (*R*)-3-(1-*sec*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(*R*)-3-(1-*sec*-Butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (0.71 g, 2.32 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.414 g, 2.55 mmol) in acetonitrile (5 ml) are stirred and heated at 60 °C for 20 minutes. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as an off white solid (0.77 g, 99%); HPLC r.t. 4.46 min; MS for C₁₇H₂₀N₂O₅ m/z 333.3 (M+H)⁺.

Step 6: Preparation of (*R*)-3-(1-*sec*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 5 ml) is added to (*R*)-3-(1-*sec*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 5, 0.200 g, 0.601 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 2 hours. The reaction was evaporated and the residue purified by PTLC (10% methanol/dichloromethane) to give the title compound as a pinkish- white solid (0.105 g, 55%); HPLC r.t. 3.72 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6, 9.3 Hz, 1H), 4.20-4.44 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 1.91-2.03 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS for C₁₆H₁₉N₃O₄ m/z 318.2 (M+H)⁺.

Example 18 Preparation of (*R*)-3-(1-*sec*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide



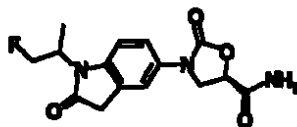
25

Methylamine in methanol (2M, 3 ml) is added to (*R*)-3-(1-*sec*-Butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 18, 0.125 g, 0.376 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 15 minutes. The reaction is evaporated and the residue purified by PTLC (10% methanol/dichloromethane) to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 3.91 min; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (br s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 5.4, 9.3 Hz, 1H), 4.18-4.45 (m, 3H), 3.54 (s,

56
SA

2H) 2.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.90-2.05 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS for $C_{17}H_{21}N_3O_4$ m/z 332.2 ($M+H$)⁺.

Example 19 Preparation of (R)-3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



Step 1: Preparation of toluene-4-sulfonic acid 2-fluoro-1-methyl-ethyl ester

10 p-Toluenesulfonic anhydride (16.3 g, 49.9 mmol) is added portionwise to 1-fluoro-2-propanol (3.00 g, 38.4 mmol), triethylamine (16.1 ml, 115 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (1.41 g, 11.5 mmol) in dichloromethane (30 ml) at 0 °C, allowed to warm to room temperature, and then stirred for 2 hours. The mixture is diluted with dichloromethane, washed with citric acid and brine, dried (Na_2SO_4) and
15 evaporated to give the title compound as an oil.

Step 2: Preparation of 1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-1H-indole-2,3-dione

Isatin (2.70 g, 18.4 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-fluoro-1-methyl-ethyl ester (Step 1, 6.40 g, 27.6 mmol) and potassium carbonate (7.61 g, 55.1 mmol) in
20 dimethylformamide (20 ml) are stirred at 50 °C for 24 hours. The reaction is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The extract is washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by flash column chromatography (30% ethyl acetate/hexane) to give the title compound as an orange solid (2.40 g, 63%); HPLC r.t. 4.38 min; MS for $C_{11}H_{10}FNO_2$ m/z 207.9 ($M+H$)⁺.

25

Step 3: Preparation of 1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one

1-(2-Fluoro-1-methyl-ethyl)-1H-indole-2,3-dione (Step 2, 2.30 g, 11.1 mmol) is heated with neat hydrazine hydrate (20 ml) at 130 °C for 30 minutes. The reaction mixture is cooled, diluted with ice water, and extracted with ethyl acetate. The extract
30 is washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated to give the title compound as a yellowish brown solid. HPLC r.t. 4.50 min.

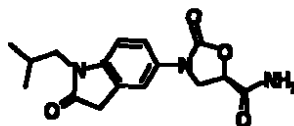
- Step 4: Preparation of 1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one
1-(2-Fluoro-1-methyl-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 1.68 g, 8.69 mmol) is added in portions to sodium nitrate (0.737 g, 8.69 mmol) in trifluoroacetic acid (15 ml). After the addition is complete, the reaction is stirred at room temperature for 8 hours. The mixture is diluted with ice water and the resulting precipitate filtered, washed with water, and dried under vacuum. Final purification by flash column chromatography (30% ethyl acetate/hexane) gives the title compound as a light yellow solid. HPLC r.t. 4.75 min; MS for C₁₁H₁₁FN₂O₃ m/z 239.1 (M+H)⁺.
- Step 5: Preparation of 5-amino-1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
Iron powder (0.714 g, 12.8 mmol) is added in small portion to a mixture of 1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 4, 0.760 g, 3.19 mmol) and ammonium chloride (1.68 g, 31.9 mmol) in ethanol (50 ml) and water (25 ml) at 90°C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 45 min, cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (250 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 2.50 min; MS for C₁₁H₁₃FN₂O m/z 209.0 (M+H)⁺.
- Step 6: Preparation of (R)-3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propionic acid methyl ester
5-Amino-1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (0.300 g, 1.44 mmol), methyl (2R)-glycidate (0.147 g, 1.44 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.220 g, 1.44 mmol) in acetonitrile (3 ml) are heated at 90 °C for 4 hours. The reaction is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLC (5% methanol/dichloromethane) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.04 min; MS for C₁₅H₁₉FN₂O₄ m/z 311.2 (M+H)⁺.
- Step 7: Preparation of (R)-3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester
(R)-3-[1-(2-Fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (Step 6, 0.260 g, 0.837 mmol) and 1,1-

carbonyldiimidazole (0.149 g, 0.920 mmol) in acetonitrile (3 ml) are stirred and heated at 60 °C for 60 minutes. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLC (5% methanol/dichloromethane) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 4.17 min; MS for C₁₆H₁₇FN₂O₅ m/z 337.1 (M+H)⁺.

Step 8: Preparation of (*R*)-3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 3 ml) is added to (*R*)-3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 5, 0.090 g, 0.268 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 45 minutes. The reaction was evaporated and the residue purified by PTLC (5% methanol/dichloromethane) to give the title compound as an off- white solid. HPLC r.t. 3.37 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.58 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6.3, 9.6 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.52-4.81 (dd, *J* = 6.6, 9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (m, 3H), 4.20-4.32 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.51 (dd, *J* = 1.5, 7.2 Hz, 3H); MS for C₁₅H₁₆FN₃O₄ m/z 322.0 (M+H)⁺.

Example 20 Preparation of (*R*)-3-(1-Isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



Step 1: reparation of 1-isobutyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

(2-Fluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (Step 1, Example 11, 2.50 g, 12.6 mmol) and isobutylamine (5 eq., 6.23 ml, 62.8 mmol) are mixed in dimethyl sulfoxide (12 ml) and stirred at 45 °C overnight. Excess isobutylamine is removed under vacuum and 2N hydrochloric acid (50 ml) added in one portion. The mixture is stirred for 2 hours at room temperature and the resulting precipitate filtered, washed with water, and dried to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 5.31 min; MS for C₁₂H₁₄N₂O₃ m/z 235.3 (M+H)⁺.

59
57**Step 2: Preparation of 5-amino-1-isobutyl-1,3-dihydro-indol-2-one**

Iron powder (2.37 g, 42.3 mmol) is added portionwise to 1-isobutyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (2.48 g, 10.5 mmol) and ammonium chloride (5.23 g, 100
5 mmol) in ethanol (100 ml) and water (50 ml) at 90 °C. The reaction is stirred vigorously and heated for 30 min, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (250 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. MS for C₁₂H₁₆N₂O m/z 227.2 (M+H)⁺.

10

Step 3: Preparation of (R)-2-hydroxy-3-(1-isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-propionic acid methyl ester

5-Amino-1-isobutyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.60 g, 2.94 mmol), methyl (2R)-glycidate (0.300 g, 2.94 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.449 g,
15 2.94 mmol) in acetonitrile (6 ml) are heated at 90 °C for 5 hours. The reaction is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (70% EtOAc/Hexane) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.38 min; MS for C₁₆H₂₂N₂O₄ m/z 307.0 (M+H)⁺.

20

Step 4: Preparation of (R)-3-(1-isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

(R)-2-Hydroxy-3-(1-isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-propionic acid methyl ester (0.54 g, 1.76 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.314
25 g, 1.94 mmol) in acetonitrile (5 ml) are stirred and heated at 60 °C for 20 minutes. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 4.62 min; MS for C₁₇H₂₀N₂O₅ m/z 355.3 (M+H)⁺.

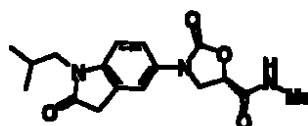
Step 5: (R)-3-(1-Isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 5 ml) is added to 3-(1-Isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (0.250 g,

60
58

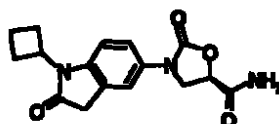
0.752 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 60 minutes, then allowed to warm to room temperature and stirred for another 30 minutes. The reaction was evaporated and the residue triturated with methanol to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 3.86 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.56 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6, 9.6 Hz, 1H), 4.21-4.32 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); MS for C₁₆H₁₉N₃O₄ *m/z* 318.2 (M+H)⁺.

Example 21 Preparation of (*R*)-3-(1-isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide



Methylamine in methanol (2M, 4 ml) is added to (*R*)-3-(1-isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 21, 150 g, 0.451 mmol) at 0 °C and stirred for 1 hour. The resulting precipitate is filtered, washed with methanol and dried to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 3.98 min; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7.56 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 6, 9.6 Hz, 1H), 4.19-4.31 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.12 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); MS for C₁₇H₂₁N₃O₄ *m/z* 332.2 (M+H)⁺.

Example 22 Preparation of (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide



25

Step 1: Preparation of 1-cyclobutyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

(2-Fluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (Step 1, Example 11, 2.00 g, 10.0 mmol) and cyclobutylamine (6 eq., 5.14 ml, 60.2 mmol) are mixed in dimethyl sulfoxide (10 ml) and stirred at 45 °C overnight. Excess cyclobutylamine is removed under vacuum and 2N hydrochloric acid (40 ml) added in one portion. The mixture is stirred for 1.5

61
59

hours at 45 °C and the resulting precipitate filtered, washed with water, and dried to give the title compound as a yellowish solid. HPLC r.t. 4.94 min; MS for C₁₂H₁₂N₂O₃ m/z 233.1 (M+H)⁺.

5 Step 2: Preparation of 5-amino-1-cyclobutyl-1,3-dihydro-indol-2-one

Iron powder (1.91 g, 34.4 mmol) is added portionwise to 1-cyclobutyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (2.00 g, 8.61 mmol) and ammonium chloride (4.55 g, 86.1 mmol) in ethanol (70 ml) and water (35 ml) at 90 °C. The reaction is stirred vigorously and heated for 45 min, cooled to room temperature and diluted with
10 dichloromethane (350 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 2.81 min; MS for C₁₂H₁₄N₂O m/z 203.1 (M+H)⁺.

15 Step 3: Preparation of (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester

5-Amino-1-cyclobutyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.18 g, 5.83 mmol), methyl (2*R*)-glycidate (0.596 g, 5.83 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.896 g, 5.83 mmol) in acetonitrile (8 ml) are heated at 90 °C for 10 hours. The reaction is
20 diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (50% EtOAc/Hexane) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.19 min; MS for C₁₆H₂₀N₂O₄ m/z 304.9 (M+H)⁺.

25 Step 4 Preparation of (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester

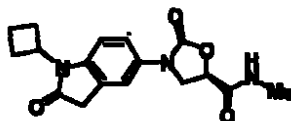
(*R*)-3-(1-Cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (1.00 g, 3.29 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.587 g, 3.61 mmol) in acetonitrile (5 ml) are stirred and heated at 60 °C for 20 minutes.
30 The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as an off-white solid. HPLC r.t. 4.40 min; MS for C₁₇H₁₈N₂O₅ m/z 331.1 (M+H)⁺.

62

Step 5 Preparation of (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide

Ammonia in methanol (2M, 5 ml) is added to (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Step 5, 5 0.200 g, 0.605 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 30 minutes, then allowed to warm to room temperature and stirred for another 45 minutes. The reaction was evaporated and the residue purified by PTLC (10% methanol/dichloromethane) to give the title compound as an off- white solid. HPLC r.t. 3.71 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.55 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1 H), 10 4.99 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H); MS for C₁₆H₁₇N₃O₄ *m/z* 316.1 (M+H)⁺.

Example 23 Preparation of (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide



15

Methylamine in methanol (2M, 3 ml) is added to (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 22, 200 g, 0.605 mmol) at 0 °C and stirred at 0 °C for 45 minutes. The 20 resulting precipitate is filtered, washed with methanol and dried to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 3.90 min; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7.55 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 5.7, 9.3 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.81-1.96 (m, 2H); MS for C₁₇H₁₉N₃O₄ *m/z* 330.1 (M+H)⁺.

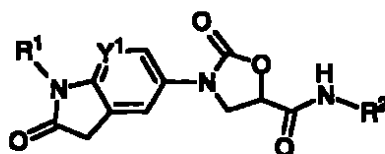
25

63
60

CLAIMS

We Claim:

1. a compound of formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y¹ is -CH- or -CR-;

- 10 R¹ is -C₁₋₄alkyl, optionally substituted with a fluoro atom, or R¹ is -C₃₋₅cycloalkyl; and
R² is -H or -CH₃.

2. A compound of claim 1 wherein Y¹ is CH.

- 15 3. A compound of claim 1 wherein R¹ is methyl, ethyl, propyl, or isopropyl.

4. A compound of claim 1 which is (5*R*)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide.

- 20 5. A compound of claim 1 which is

- (1) (5*R*)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
(2) (5*R*)-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
25 (3) (5*R*)-3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
(4) (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
(5) (5*R*)-3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
30 (6) (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,

69/61

- (7) (5*R*)-3-[1-(3-fluoro-propyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (8) (5*R*)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- 5 (9) (5*R*)-3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (10) (5*R*)-3-(7-fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (11) (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- 10 (12) (5*R*)-3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (13) (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- 15 (14) (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- (15) (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (16) (*R*)-3-(1-*tert*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- 20 (17) (*R*)-3-(1-*sec*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (18) (*R*)-3-(1-*sec*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- 25 (19) (*R*)-3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (20) (*R*)-3-(1-Isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide,
- (21) (*R*)-3-(1-isobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide,
- 30 (22) (*R*)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid amide, or

65
62

(23) (R)-3-(1-cyclobutyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxylic acid methylamide.

6. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

7. A method for treating bacteria infections comprising administering to a
mammal being treated a pharmaceutically effective amount of the compound of claim
1.

10

8. The method of claim 7 wherein the compound of claim 1 is administered
orally.

9. The method of claim 7 wherein the compound of claim 1 is administered
15 parenterally, topically, rectally, or intranasally.

10. The method of claim 7 wherein said compound is administered in an amount
of from about 0.1 to about 100 mg/kg of body weight/day.

20 11. The method of claim 7 wherein said compound is administered in an amount
of from about 1 to about 50 mg/kg of body weight/day.

12. The bacteria infection of claim 7 which is ear infections, eye infections,
respiratory tract infections, skin and skin structure infections, bacterial endocarditis,
25 osteomyelitis, endocarditis or diabetic foot.

13. The bacteria infection of claim 7 which is caused by gram-positive bacteria,
gram negative bacteria, anaerobic organisms, and acid-fast organisms.

30 14. The bacteria infection of claim 7 which is caused by bacteria comprising
staphylococci, streptococci, Enterococci, Haemophilus, Moraxella, bacteroides,
clostridia, Mycobacteria, or Chlamydia.

66
63

15. The bacteria of claim 14 wherein staphylococci is *S. aureus* and *S. epidermidis*; wherein streptococci is *S. pneumoniae* or *S. pyogenes*; wherein Enterococci is *E. faecalis*; wherein Haemophilus is *H. influenzae*; wherein Moraxella is *M. catarrhalis*; and wherein Mycobacteria is *M. tuberculosis*; or *Mycobacterium*
5 *avium*.

16. The bacteria infections of claim 7, which are infections caused by multi-drug resistant *S. aureus*.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No
PCT/IB2005/002197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/04 A61K31/422 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/074282 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 2 September 2004 (2004-09-02) Abstract; claims: A = structure (1), n = 0, Z = CONHR1; examples 1 and 4.	1-16
X	WO 03/072553 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; THOMAS, RICHARD, C; POEL, TONI-JO; BARBACH) 4 September 2003 (2003-09-04) Abstract; claims, e.g. claim 1: A = structure (1), C-B = phenyl condensed with a heterocyclo moiety het; examples e.g. 32, 36, 37, 51, 52, 53.	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2005

Date of mailing of the international search report

17/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

68 65
International application No.
PCT/IB2005/002197

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 7-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. — Application No
PCT/IB2005/002197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004074282 A	02-09-2004	AU 2004213246 A1	02-09-2004
WO 03072553 A	04-09-2003	AU 2003210807 A1	09-09-2003
		BR 0307924 A	07-12-2004
		CA 2476038 A1	04-09-2003
		CN 1639135 A	13-07-2005
		EP 1478629 A1	24-11-2004
		HR 20040717 A2	28-02-2005
		JP 2005524660 T	18-08-2005
		MA 27180 A1	03-01-2005

67 76

OXAZOLIDINONAS QUE CONTIENEN OXINDOLES COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados oxazolidinonas de oxindolés, a composiciones farmacéuticas de las mismas, a procedimientos para su uso y a procedimientos para preparar estos compuestos. Estos compuestos tienen potentes actividades contra bacterias gram-positivas y/o gram-negativas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Debido a la siempre creciente resistencia a antibióticos, los antibacterianos estructuralmente novedosos con un nuevo modo de acción han llegado a ser de creciente importancia en el tratamiento de infecciones bacterianas. Los antibacterianos efectivos muestran potente actividad contra un número de patógenos humanos y veterinarios, incluyendo bacterias aeróbicas gram-positivas tales como estafilococos y estreptococos de resistencia múltiple, organismos anaeróbicos tales como especies de bacteroides y clostridios, y organismos acidorresistentes tales como *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium*.

20

Entre agentes antibacterianos más nuevos, los compuestos de oxazolidinona son la clase sintética más reciente de antimicrobianos activos contra un número de microorganismos patógenos. Esta invención proporciona derivados oxazolidinonas de oxindol, y su preparación.

25

71
68

DESCRIPCIÓN DE LA INFORMACIÓN

El documento WO 200281470 describe compuestos oxazolidinona útiles para tratar infección bacteriana.

El documento WO 200032599 describe derivados oxazolidinona útiles
5 para el tratamiento de infecciones microbianas.

El documento WO 200029396 describe derivados 3-fenil-5-aminometil-oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos.

El documento WO 9937630 describe derivados oxazolidinona incluyendo bibliotecas combinatorias.

10 El documento WO 9737981 describe oxazolidinonas.

El documento DE 19604223 describe nuevos compuestos oxazolidinona sustituida útiles como agentes antibacterianos.

El documento DE 19649095 describe compuestos 5-(acil-aminometil)-3-hetero-aril-oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos.

15 El documento EP 694543 describe derivados de oxazolidinona heteroaril sustituidos útiles como agentes antibacterianos.

El documento EP 693491 describe derivados 3-hetero-aril-2-oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos.

El documento EP 609905 describe derivados de oxazolidinona
20 indaxolilo, bencimidazolilo, y benzofrizxolilo útiles como agentes antibacterianos.

El documento US 5164510 describe 5-indolinilioxazolidin-2-ona(s) útiles como agentes antibacterianos.

El documento US 2002016323 describe agentes antibacterianos
25 oxazolidinona.

72 69

El documento US 2002032348 describe el procedimiento para preparar oxazolidinonas.

El documento US 2002143009 describe derivados bicíclicos de oxazolidinona útiles como agentes antimicrobianos.

5 El documento US 2003/216330 describe la administración parenteral, intravenosa, y oral de oxazolidinonas para tratar las infecciones en el pie de los diabéticos.

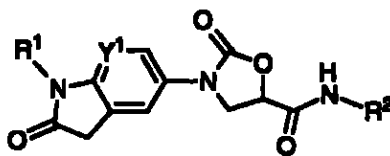
El documento US 2004/176610 describe oxazolidinona indolona antibacteriana como agente antibacteriano.

10 El documento US 2004147760 describe N-aril-2-oxazolidinona-5-carboxamidas que tienen actividad antibacteriana útil para tratar infecciones microbianas.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I

15



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

Y¹ es -CH- o -CF-;

20 R¹ es -alquilo(C₁-C₄), sustituido opcionalmente con un átomo de fluoro, o R¹ es -cicloalquilo(C₃-C₅); y R² es -H o -CH₃.

En otro aspecto, la presente invención proporciona también:

73 20

una composición farmacéutica la cual comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I,

un procedimiento para tratar infecciones microbianas gram-positivas o gram-negativas en un mamífero administrando al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar infecciones microbianas gram-positivas o gram-negativas.

La invención puede proporcionar también intermedios novedosos y procedimientos novedosos que son útiles para preparar compuestos de fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se establezca lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tiene los significados dados a continuación:

El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburos se indica mediante un sufijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el sufijo C_i-C_j indica un resto del número entero "i" al número entero "j" de átomos de carbono, inclusive. Así, por ejemplo, alquilo(C₁-C₆) se refiere a alquilo de uno a siete átomo de carbono, inclusive.

El término alquilo se refiere tanto a grupos lineales como ramificados, pero la referencia a un radical individual como "propilo" abarca sólo el radical

74
21

de cadena lineal, estando específicamente mencionado un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo".

El término "cicloalquilo(C₃-C₅)" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico monovalente saturado de tres a cinco átomos de carbono, por ejemplo,
5 ciclopropilo, y similares.

El término "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I).
El término "una sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental.

10 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo que es útil en preparar una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de ninguna otra forma indeseable, e incluye un vehículo que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico en humanos. "Un vehículo farmacéuticamente aceptable" como
15 se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales vehículos.

El término "mamífero" se refiere a ser humano o a animales de sangre caliente incluyendo ganado y animales de compañía.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o
20 circunstancia subsiguientemente descrito puede, pero no necesariamente, ocurrir, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia tiene lugar y casos en los cuales no.

Compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de los enlaces de sus átomos o en la disposición de
25 sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren

75
JK

en la disposición de sus átomos en el espacio se llaman "estereoisómeros".

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir en y estar aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir

5 polimorfismo. Se entenderá que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautómera, o estereoisómera, o mezcla de las mismas, de un compuesto de la invención, el cual posee las propiedades útiles descritas en el presente documento, siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante

10 resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la actividad antiviral usando las pruebas estándar descritas en el presente documento, o usando otras pruebas

15 similares las cuales son bien conocidas en la técnica.

El término "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir, provocando que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que no experimenta o muestra los síntomas

20 de la enfermedad aún; (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar retroceso de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de

25 un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una

26
2/3

enfermedad, es suficiente para llevar a cabo tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratarse.

5 El término "grupo saliente" tiene el significado asociado convencionalmente con él en química orgánica de síntesis, es decir, un átomo o un grupo capaz de ser desplazado mediante un nucleófilo e incluye halógeno, alquilsulfonilo, éster, o amino tal como cloro, bromo, yodo, mesilo, tosi, trifluorsulfonilo, metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino, y similar.

10 Los compuestos de la presente invención se nombran generalmente de acuerdo al sistema de nomenclatura de IUPAC o CAS.

Las abreviaturas las cuales son bien conocidas para alguien de habilidad habitual en la técnica se pueden usar (por ejemplo "Ph" por fenilo, "Me" por metilo, "Et" por etilo, "h" por una hora u horas "ta" por temperatura ambiente).

15 Valores específicos y preferidos listados a continuación para los radicales, sustituyentes, e intervalos, son sólo para ilustración; ellos no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, alquilo denota tanto grupos lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como "propilo" abarca sólo el radical de cadena lineal, estando específicamente mencionado un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo".

Específicamente, alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y las formas isoméricas de los mismos.

25 Específicamente, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y

77
24

las formas isoméricas de los mismos.

Específicamente, halo es fluoro (F), o cloro (Cl).

Específicamente, Y¹ es CH.

Específicamente, R¹ es alquilo(C₁-C₃).

5 Específicamente, R¹ es metilo, o isopropilo.

Ejemplos de la presente invención son:

- (1) Amida del ácido (5*R*)-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (2) Metilamida del ácido (5*R*)-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- 10 (3) Amida del ácido (5*R*)-3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (4) Amida del ácido (5*R*)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- 15 (5) Metilamida del ácido (5*R*)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (6) Amida del ácido (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (7) Metilamida del ácido (5*R*)-3-[1-(3-fluoro-propil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- 20 (8) Amida del ácido (5*R*)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (9) Metilamida del ácido (5*R*)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- 25 (10) Amida del ácido (5*R*)-3-(7-fluoro-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-

78
28

- indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (11) Amida del ácido (5*R*)-3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (12) Metilamida del ácido (5*R*)-3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- 5 (13) Amida del ácido (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-oxazolidina-5-carboxílico,
- (14) Metilamida del ácido (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-oxazolidina-5-carboxílico,
- 10 (15) Amida del ácido (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (16) Amida del ácido (*R*)-3-(1-*terc*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (17) Amida del ácido (*R*)-3-(1-*sec*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- 15 (18) Metilamida del ácido (*R*)-3-(1-*sec*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (19) Amida del ácido (*R*)-3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- 20 (20) Amida del ácido (*R*)-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (21) Metilamida del ácido (*R*)-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (22) Amida del ácido (*R*)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico, o
- 25

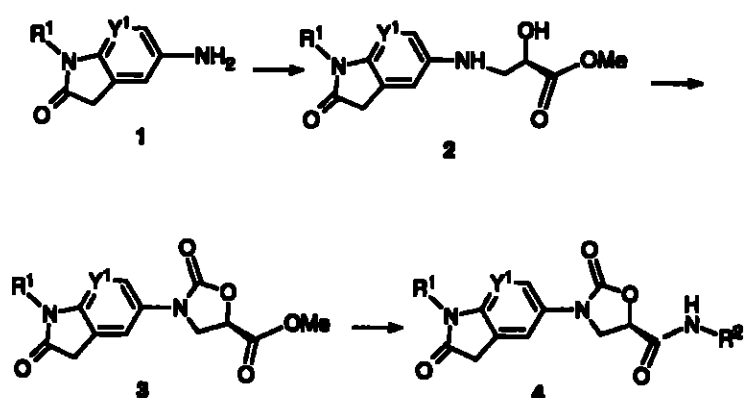
79
76

(23) Metilamida del ácido (*R*)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar de acuerdo con uno o más de los esquemas discutidos más adelante. Todos los materiales de
5 partida se pueden preparar mediante las siguientes descripciones, mediante procedimientos que debería conocerse bien por alguien de habilidad ordinaria en química orgánica, o están comercialmente disponibles. A menos que se defina lo contrario más adelante, las variables usadas en los esquemas son como se definen en la memoria descriptiva o en las reivindicaciones.

10

ESQUEMA I

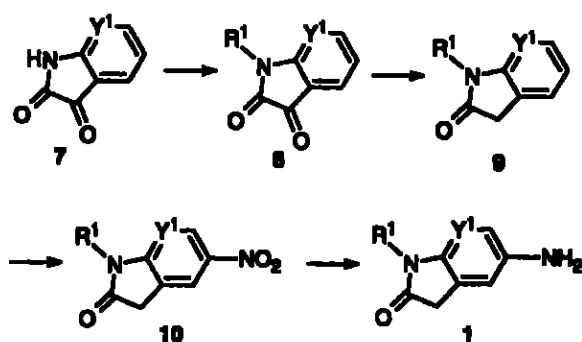


15 Como se muestra en el esquema I, la 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona sustituida 1 se hace reaccionar con un (2*R*)-epoxipropanoato de alquilo y un ácido de Lewis tal como triflato de litio como se describe en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n°. US 2004/0044052. El aminoalcohol 2 puede cerrarse en anillo para dar las oxazolidinonas de arilo 3

80.
77

usando procedimientos conocidos para alguien experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de 2 con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano a una temperatura apropiada, típicamente en un intervalo de 20°C a 60°C, o con fosgeno en un disolvente tal como tolueno o cloruro de metileno, o mezclas de los mismos, en la presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura apropiada, típicamente en el intervalo de -10 a 25°C, proporciona la oxazolidinona 3. El tratamiento subsiguiente de éster de oxazolidinona 3 con amoniaco o con aminas opcionalmente sustituidas (R^2NH_2) en un disolvente adecuado tal como metanol o acetonitrilo proporciona amidas 4 ($R^2 = H$ o alquilo).

ESQUEMA II

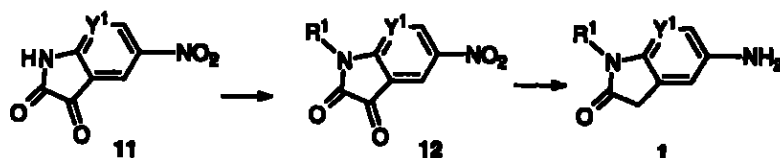


15

Los intermedios oxindol se pueden preparar de acuerdo al procedimiento del esquema II. Isatina 7, obtenida comercialmente o preparada convenientemente de acuerdo a los procedimientos de Gassman descritos en J. Org. Chem. 1977, 42, 1344 y patentes de los Estados Unidos nº. 4.188.325 y 4.252.723, se trata con un agente alquilante, por ejemplo, yodometano,

- yodoetano, o yodopropano, en la presencia de una base adecuada (por ejemplo una base amina tal como trietilamina o diisopropiletilamina o carbonato de litio, sodio, potasio o cesio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo DMF, THF, DMSO, dioxano o acetonitrilo) a una temperatura entre 0°C y 65°C para proporcionar isatina N-alquilada 8. La isatina 8 se puede reducir a 1,3-dihidroindol-2-ona 9 usando fósforo rojo y ácido yódico, mediante el uso de sulfuro de hidrógeno en mezcla piridina/co-solvente, o mediante la reacción de Wolf-Kishner. El procedimiento más conveniente implica calentar isatina 8 en hidrato de hidracina pura a reflujo en la ausencia de cualquier base adicional.
- Se nitra 1,3-dihidroindol-2-ona 9 de forma regioselectiva usando procedimientos conocidos para alguien experto en la técnica (por ejemplo, ácido nítrico en ácido acético o ácido sulfúrico concentrado, o nitrato de sodio en ácido trifluoroacético a temperaturas entre -20°C y 25°C). El 5-nitrooxindol 10 se reduce después mediante reducción por disolución del metal (por ejemplo, hierro y cloruro de amonio en etanol/agua) o hidrogenación catalítica para proporcionar el 5-aminoxindol 1.

ESQUEMA III



20

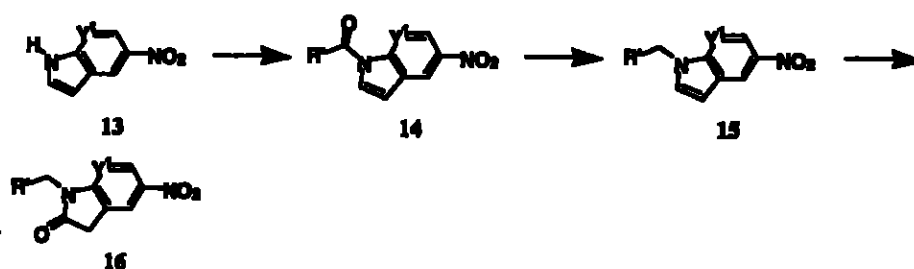
Alternativamente, se trata 5-nitroisatina comercialmente disponible con un agente alquilante apropiado, por ejemplo, yodometano, yodoetano, o

82
79

yodopropano, en la presencia de una base adecuada (por ejemplo, una base amina tal como trietilamina o di-iso-propiletilamina o carbonato de litio, sodio, potasio, o cesio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DMF, THF, DMSO, dioxano o acetonitrilo) a una temperatura entre 0°C y 65°C para proporcionar isatina *N*-alquilada 12. La isatina 12 se puede reducir en una etapa al 5-aminooxindol 1 requerido calentando en hidrato de hidracina puro a las temperaturas de reflujo o mediante hidrogenación catalítica.

ESQUEMA IV

10

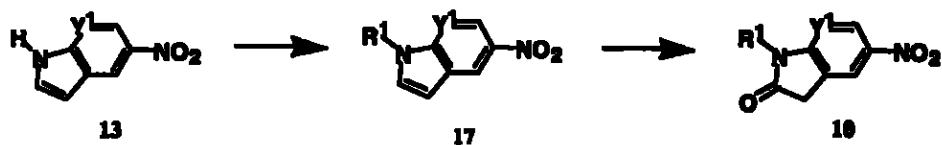


El esquema IV ejemplifica otra vía para preparar 5-nitrooxindol 4. El 5-nitrooxindol 13 comercialmente disponible se acila con un cloruro de ácido o un anhídrido apropiado en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina o piridina y en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno a temperaturas entre 0°C y 25°C. El oxindol *N*-acilado 14 resultante se puede reducir a *N*-alquilindol 15 en rendimientos elevados mediante BH_3THF . El *N*-alquilindol 15 se oxidiza adicionalmente al 5-nitrooxindol 16 requerido mediante una variedad de procedimientos conocidos (por ejemplo DMSO/HCl, NBS).

20

83
85

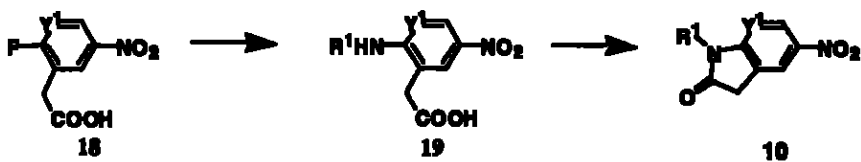
ESQUEMA V



5 Alternativamente, el 5-nitrooxindol comercialmente disponible se trata con un agente alquilante apropiado, por ejemplo, yodometano, yodoetano, o yodopropano, en la presencia de una base adecuada (por ejemplo hidruro de sodio o hexametildisilazano de litio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo DMF, THF o DMSO) a una temperatura entre 0°C y 65°C para proporcionar indol N-alquilado 17. Indol 17 se oxida al oxindol requerido como se discute en esquema IV.

10

ESQUEMA VI



15

En otra vía ejemplificada mediante el esquema VI, un ácido 2-halo-5-nitrofenilacético apropiadamente sustituido 18 (por ejemplo, preferiblemente 2-fluoro-5-nitrofenilacético) se trata con amoníaco o una amina opcionalmente sustituida (RNH₂) en un disolvente adecuado tal como DMSO o acetonitrilo a temperaturas entre 35°C y 85°C para proporcionar anilina 19 (R = H o alquilo

20

84

opcionalmente sustituido). La anilina 19 se trata con un ácido fuerte tal como HCl, H₂SO₄, o TFA para efectuar la ciclación dando lugar al 5-nitrooxindol 10 requerido.

Usos médicos y veterinarios

5 Se sabe que como una clase de compuesto químico, las oxazolidinonas inhiben genéricamente la monoamino oxidasa (MAO), la enzima responsable de prevenir la elevación de la presión sanguínea aguda mediante la amina endógena y dietética tiramina. De acuerdo con ello, hay una demanda para descubrir antibióticos de oxazolidinona, los cuales posean actividad inhibitoria
10 de MAO mínima para reducir el riesgo de interacciones fármaco-fármaco potenciales. Se ha descubierto que, los compuestos de la presente invención tienen sin excepción actividad inhibitoria de MAO débil, que indica que posee la capacidad para minimizar o eliminar las interacciones potenciales fármaco-fármaco dado que la inhibición fuerte de monoamino oxidasa puede resultar en
15 velocidades de evacuación alteradas para otros compuestos normalmente metabolizados por ella, que incluyen varios compuestos farmacéuticos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de infecciones, infecciones bacterianas gram-positivas causadas por una diversidad de organismos bacterianos, incluyendo aquellos que
20 requieren terapia a largo plazo (>28 días).

Ejemplos de organismos bacterianos incluyen bacterias gram-positivas tales como estafilococos multirresistentes, por ejemplo *S. aureus* y *S. epidermidis*; estreptococos multirresistentes, por ejemplo *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*; y enterococos multirresistentes, por ejemplo *E. faecalis*; bacterias
25 aeróbicas gram-negativas tales como *Haemophilus*, por ejemplo *H. influenzae* y

85
Gf2

Moraxella, por ejemplo *M. catarrhalis*; así como organismos anaeróbicos tales como especies de bacteroides y clostridia, y organismos resistentes a ácidos tales como micobacterias, por ejemplo *M. tuberculosis*; y/o *Mycobacterium avium*. Otros ejemplos incluyen *Escherichia*, por ejemplo *E. coli*, microbios intercelulares, por ejemplo clamidias y rickettsias.

Ejemplos de infecciones que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones del ojo, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, encías y mucosas, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones del hueso y las articulaciones, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de la cirugía, y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia del cáncer, o pacientes de transplante de órganos. Específicamente, las enfermedades infecciosas que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención son infecciones gram-positivas tales como osteomielitis, endocarditis, y pie del diabético.

Actividad antibacteriana

La actividad antibacteriana *in vitro* de los compuestos de la presente invención se puede valorar mediante los siguientes procedimientos recomendados en (1) National Committee for Clinical Laboratory Standards (enero 2003), *Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow*

86
83

aerobically, estándar aprobado (6ª edición), M7-A6, NCCLS, Wayne, PA; (2) National Committee for Clinical Laboratory Standard (marzo 2001), *Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria*, estándar aprobado (5ª edición), M11-A4, NCCLS, Wayne, PA; (3) National Committee for Clinical Laboratory Standards (enero 2003), *MIC testing supplemental tables*, M100-S13 (para usar con M7-A6), NCCLS, Wayne, PA; y (4) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, y col., *Manual of Clinical Microbiology* (8ª edición) Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003. El valor MIC es la concentración más baja de fármaco la cual previene el crecimiento macroscópicamente visible bajo las condiciones de la prueba. La tabla 1 muestra los siguientes resultados de pruebas *in vitro*.

Tabla 1
Resultados de actividad antibacteriana *in vitro* MIC₈₀ (µg/ml)

Número de ejemplo	<i>S. aureus</i> UC-76 SA-1	<i>S. pneumoniae</i> SV1 SP-3	<i>E. faecalis</i> MGH-2 EF 1-1
1	2	2	4
2	2	2	4
3	16	16	16
4	4	2	4
5	4	4	4
6	4	4	4
7	4	4	4
8	4	4	4
9	8	4	8

87
SK

Número de ejemplo	<i>S. aureus</i> UC-76 SA-1	<i>S. pneumoniae</i> SV1 SP-3	<i>E. faecalis</i> MGH-2 EF 1-1
10	4	4	4
11	8	8	16
12	8	8	16
13	4	8	8
14	4	4	4
15	4	8	8
16	8	16	16
17	4	8	8
18	8	8	8
19	4	4	4
20	64	64	64
21	64	64	64
22	32	64	64
23	16	32	64

Sales farmacéuticas

El compuesto de fórmula I se puede usar en su forma nativa o como una sal. En casos donde se desea formar una sal de ácido o base no tóxica estable, puede ser apropiada la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen sales inorgánicas tales como sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, y sales orgánicas tales como tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato,

88
~~85~~

tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, etoglutarato y glicerofosfato.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un
5 ácido adecuado proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. Se pueden preparar también sales de ácidos carboxílicos con metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio).

Vías de administración

- 10 Los profármacos antibacterianos de oxazolidinona de esta invención tienen actividad útil contra una diversidad de organismos que incluyen, pero no se limitan a, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae*. En el uso
15 terapéutico para tratar, o combatir, infecciones bacterianas en un mamífero (es decir ser humano y animales) un profármaco oxazolidinona de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, parenteralmente, tópicamente, rectalmente, transmucosalmente, o intestinalmente.
- 20 Las administraciones parenterales incluyen inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas al área dañada. Ejemplos de administraciones parenterales son inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intradérmicas, intratecales, intraoculares, intranasales, intraventriculares o técnicas de infusión.
- 25 Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de áreas u órganos

89
~~86~~

infecciosos fácilmente accesibles mediante aplicación local, tal como, por ejemplo, ojos, oídos incluyendo infecciones del oído externo y medio, vaginal, herida abierta, pieles incluyendo la piel superficial y las estructuras dérmicas de debajo, u otras en el tracto intestinal inferior. También incluye la administración

5 transdérmica para generar un efecto sistémico.

La administración rectal incluye la forma de supositorios.

La administración transmucosal incluye aplicaciones de aerosol nasal o inhalación.

Las vías preferidas de administración son oral y parenteral.

10 Composición/formulación

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificado, encapsulamiento,

15 atrapamiento, liofilización o secado por pulverización.

Las composiciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la presente invención se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares los cuales facilitan el procesamiento de los compuestos activos en

20 preparaciones las cuales se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada es dependiente de la vía de administración elegida.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten a los

25 compuestos de la invención formularse como comprimidos, píldoras, pastillas,

90
87

grageas, cápsulas, líquidos, disoluciones, emulsiones, geles, jarabes, lodos, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente. Un vehículo puede ser al menos una sustancia la cual también puede funcionar como un diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglutinante, agente disgregante de comprimidos, y agente encapsulante. Ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, sacarosa, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, almidones, gelatina, materiales celulósicos, ceras de bajo punto de fusión, polvo o manteca de cacao, polímeros tales como polietilenglicoles y otros materiales farmacéuticamente aceptables.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcares las cuales contienen opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir materiales de tinción o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las composiciones farmacéuticas las cuales se pueden usar oralmente incluyen cápsulas ajustadas a presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificador, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas ajustadas a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un agente de carga tal como lactosa, un aglutinante tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y,

a/
~~es~~

opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, cremofor, capmul, mono, di o triglicéridos de cadena media o larga. Además, se pueden añadir
5 estabilizadores en estas formulaciones.

Las composiciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, pueden proporcionarse soluciones proporcionadas de los compuestos de esta invención disueltas en agua y sistemas de agua-propilenglicol y sistemas de agua-polietilenglicol, que contienen opcionalmente
10 agentes colorantes, agentes aromatizantes, estabilizadores y agentes espesantes convencionales adecuados.

Los compuestos se pueden formular también para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyecciones, inyección ultrarrápida o infusión continua. Las formulaciones para administración parenteral se pueden
15 presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos., y pueden contener materiales de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes.

20 Para inyección, los compuestos de la invención se pueden formular en disolución acuosa, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles o tampón salino fisiológico. Agentes tampón adecuados incluyen ortofosfato trisódico, bicarbonato sódico, citrato sódico, N-metilglucamina, L(+)-lisina y L(+)-arginina.

25 Las administraciones parenterales incluyen también disoluciones

92
~~89~~

acuosas de una forma soluble en agua, tal como, sin limitación, una sal, del compuesto activo. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácido graso
5 sintéticos tales como oleato de etilo y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias las cuales incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizadores y/o agentes adecuados
10 que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua libre de pirógeno estéril, antes de usar. Para administración como supositorios, los
15 compuestos se pueden formular también mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante el cual es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y otros glicéridos.

20 Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se pueden administrar convenientemente a través de un pulverizador de aerosol en forma de disolución, polvo seco o suspensiones. El aerosol puede usar un envase presurizado o un nebulizador y un propulsor adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede
25 controlar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida.

Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador se pueden formular conteniendo una base en polvo tal como lactosa o almidón.

Para aplicaciones tópicas, la composición farmacéutica se puede formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención, incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto polioxipropileno, cera emulsificadora y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción adecuada tal como suspensiones, emulsión, o crema que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para usos oftálmico y de otitis, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en disolución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, o preferiblemente, como disoluciones en disolución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, bien con o bien sin un conservante tal como un cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

Además de las formulaciones previamente descritas, los compuestos también se pueden formular como preparaciones de liberación prolongada. Tales formulaciones de larga acción pueden estar en forma de implantes. Un compuesto de esta invención se puede formular para esta vía de

94
~~91~~

administración con polímeros adecuados, materiales hidrófobos, o como un derivado escasamente soluble tal como, sin limitación, una sal escasamente soluble.

Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante 24 horas o hasta durante varios días.

Dosificación

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están presentes en cantidad suficiente para lograr el propósito deseado, es decir, el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad de un compuesto
15 eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

La cantidad de componente activo, que es el compuesto de esta invención, en la composición farmacéutica y forma de dosificación unitaria de la misma se puede variar o ajustar ampliamente dependiendo de la manera de
20 administración, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está bien dentro de la capacidad de aquellos expertos en la técnica. Generalmente, la cantidad del componente activo variará entre el 0,5% y el 90% en peso de la composición.

25 Generalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de dosificación

95
92

del componente activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. Se entenderá que las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requerimientos de cada sujeto y la gravedad de la infección bacteriana que se esté tratando. En promedio, la cantidad efectiva de componente activo es de aproximadamente 200 mg a 800 mg y preferiblemente 600 mg por día.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una única dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis en sí misma se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones discretas holgadamente espaciadas; tales como inhalaciones múltiples a partir de un insuflador o mediante aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

Además, se entenderá que la dosificación inicial administrada se puede incrementar más allá del nivel superior anterior con el fin de lograr rápidamente la concentración en plasma deseada. Por otro lado, la dosificación inicial puede ser menor que la óptima y la dosificación diaria se puede incrementar progresivamente durante el curso del tratamiento dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria se puede dividir también en dosis múltiples para administración, por ejemplo, de dos a cuatro veces por día.

En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma y se pueden usar otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar la cantidad de dosificación deseada.

95
03

Eficacia oral.

EJEMPLOS

En la discusión anterior y en los ejemplos más adelante, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no se define,

5 tiene su significado generalmente aceptado.

ma = multiplete ancho

BOC = *tert*-butoxicarbonilo

da = doblete ancho

sa = singlete ancho

10 CDI = 1,1 O-carbodiimidazol

d = doblete

dd = doblete de dobletes

dc = doblete de cuartetos

dt = doblete de tripletes

15 DMF = dimetilformamida

DMAp = dimetilaminopiridina

DMSO = dimetilsulfóxido

eq. = equivalentes

g = gramos

20 h = horas

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

HATU = N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-il-metileno]-N-metilmetanaminio

LG = grupo saliente

25 m = multiplete

97
98

M = molaridad

M% = porcentaje molar

máx = máximo

meq = miliequivalente

5 mg = miligramo

ml = mililitro

mm = milímetro

mmol = milimol

c = cuartete

10 s = singlete

t o tr = triplete

TBS = tributilsililo

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

15 TLC = cromatografía en capa fina

p-TLC = cromatografía en capa fina preparativa

μl = microlitro

N = normalidad

MeOH = metanol

20 DCM = diclorometano

HCl = ácido clorhídrico

ACN = acetonitrilo

MS = espectrometría de masas

ta = temperatura ambiente

25 EtOAc = acetato de etilo

EtO = etoxi

Ac = acetato

NMP = 1-metil-2-pirrolidinona

μ l = microlitro

5 J = constante de acoplamiento

RMN = resonancia magnética nuclear

MHz = megahercio

Hz = hercio

m/z = razón entre masa y carga

10 min = minutos

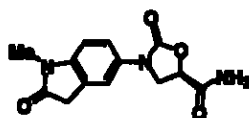
Boc = *tert*-butoxicarbonilo

CBZ = benciloxicarbonilo

DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida

PyBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio.

15 **Ejemplo 1. Preparación de amida del ácido (5R)-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico**



20 **Etapas 1: preparación de 1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona**

Se calentó 1-metil-1H-indol-2,3-diona (5,00 g, 31,0 mmol) con hidrato de hidracina puro (30 ml) a 130°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó dando el

99
96

compuesto del título como un sólido marrón amarillento. HPLC t.r 3,69 min; MS para C_9H_9NO m/z 148,1 (M+H)⁺.

Etapla 2: preparación de 1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió 1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 1, 2,10 g, 14,3 mmol) en
5 partes a ácido nítrico al 70% (10 ml) a -10°C. Después de que la adición se completara, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua helada y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido marrón. HPLC t.r 3,97 minutos, MS para $C_9H_8N_2O_3$ m/z
10 193,9 (M+H)⁺.

Etapla 3: preparación de 5-amino-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió polvo de hierro (2,09 g, 37,46 mmol) en pequeñas partes a una mezcla de 1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 2, 1,8 g, 9,36 mmol) y cloruro de amonio (4,96 g, 93,6 mmol) en etanol (100 ml) y agua (50
15 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con diclorometano (200 ml). La mezcla se filtró a través de celite, la fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó dando el compuesto del título como un sólido marrón oscuro. HPLC t.r 1,06 min; MS
20 para $C_9H_{10}N_2O$ m/z 163,2 (M+H)⁺.

Etapla 4: preparación de éster metílico del ácido (5*R*)-2-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-propiónico

Se calentaron 5-amino-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 3, 1,40 g, 8,63 mmol), (2*R*)-glicidato de metilo (0,882 g, 8,63 mmol), y
25 trifluorometanosulfonato de litio (1,33 g, 8,63 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se

100
97

calentó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexano) dando el compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC t.r 2,44 min;

5 MS para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ m/z 265,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapla 5: preparación de éster metílico del ácido (5*R*)-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

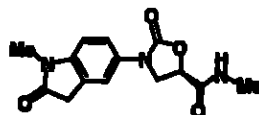
Se agitaron éster metílico del ácido (5*R*)-2-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-propiónico (etapa 4, 0,300 g, 1,13 mmol) y 1,1'-
10 carbonildiimidazol (0,203 g, 1,248 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitaron y se calentaron a 60°C durante 15 minutos. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo frío, y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título purificado como un sólido marrón claro. HPLC t.r 3,53 min; MS para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 291,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Etapla 6: preparación de amida del ácido (5*R*)-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añadió amoniaco en metanol (2*M*, 10 ml) a éster metílico del ácido (5*R*)-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (etapa 5, 0,24 g, 0,826 mmol) a 0°C y la suspensión se agitó a 0°C durante 4
20 horas. El precipitado se filtró, se lavó con metanol, y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r 2,865 min; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (sa, 1H), 7,57 (sa, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (dd, *J* = 6, 9,6 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 6, 9 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H),
25 3,07 (s, 3H); MS para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

101
98

Ejemplo 2 Preparación de metilamida del ácido (5R)-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

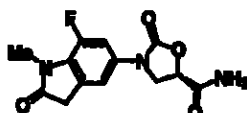


5

Se añadió metilamina en metanol (2M, 4 ml) a éster metílico del ácido (5R)-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico sólido (ejemplo 1, etapa 5, 0,070 g, 0,241 mmol) a 0°C y la suspensión se agitó a 0°C durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r 3,050 min; RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 5,7, 9,6 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,62 (d, J = 4,5 Hz, 3H); MS para $C_{14}H_{15}N_3O_4$ m/z 290 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 3 Preparación de amida del ácido (5R)-3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



20

Etapas: Etapa 1: preparación de 7-fluoro-1-metil-1H-indol-2,3-diona

102
99

Se agitaron 7-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona (preparada de acuerdo al procedimiento de Gassman como se describe en la patente de los Estados Unidos 4.188.325, 1,0 g, 6,05 mmol), yodometano (1,13 ml, 18,2 mmol) y carbonato de potasio (1,65 g, 12,1 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó dando el compuesto del título como un sólido naranja. HPLC t.r 3,79 min; MS para C₉H₈FNO₂ m/z 180,0 (M+H)⁺.

Etapas 2: preparación de 7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona

10 Se calentó 7-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2,3-diona (etapa 1, 1,05 g, 5,86 mmol) con hidrato de hidracina puro (10 ml) a 130°C durante una hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro. HPLC t.r 4,07 min; MS para C₉H₈FNO m/z 165,16 (M+H)⁺.

Etapas 3: preparación de 7-fluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió por partes 7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 2, 0,89 g, 5,38 mmol) a ácido nítrico al 70% (5 ml) a -10°C. Después de que la adición se completara, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 7 horas. La mezcla se diluyó con agua helada y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC t.r. 4,32 min.

Etapas 4: preparación de 5-amino-7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió polvo de hierro (0,883 g, 15,8 mmol) en pequeñas partes a 7-fluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 3, 0,830 g, 3,95 mmol) y

103
~~100~~

cloruro de amonio (2,10 g, 39,5 mmol) en etanol (50 ml) y agua (25 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla se filtró a través de celite, la fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó dando el compuesto del título como un sólido marrón oscuro. HPLC t.r 1,95 min; MS para C₉H₉FN₂O m/z 181,0 (M+H)⁺.

Etapas 5: preparación del éster metílico del ácido (5*R*)-3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico

10 Se calentaron 5-amino-7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 4, 0,64 g, 3,55 mmol), (2*R*)-glicidato de metilo (0,363 g, 3,55 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,55 g, 3,55 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a 60°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se
15 purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30%/hexano) dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro. HPLC t.r 3,24 min; MS para C₁₃H₁₃FN₂O₄ m/z 283,2 (M+H)⁺.

Etapas 6: preparación del éster metílico del ácido (5*R*)-3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidinona-5-carboxílico

20 Se agitaron y calentaron éster metílico del ácido (5*R*)-3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico (etapa 5, 0,15 g, 0,531 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,095 g, 0,584 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a 60°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando el
25 compuesto del título como un sólido amarillo claro. HPLC a t.a 4,0 min; MS

104
101

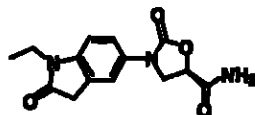
para $C_{14}H_{13}FN_2O_5$ m/z 309,1 (M+H)⁺.

Etapla 7: preparación de amida del ácido (5*R*)-3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añadió amoniaco en metanol (2M, 5 ml) a éster metílico del ácido
5 (5*R*)-3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (etapa 6, 0,100 g, 0,324 mmol) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por PTLC (MeOH al 10%/DCM) dando el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC t.r 3,264 min; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ
10 7,29 (d, 1H), 7,25 (dd, *J* = 2,1, 13 Hz, 1H), 6,61 (sa, 1H), 5,70 (sa, 1H), 5,00 (dd, *J* = 6, 9,3 Hz, 1H), 4,27 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 6, 9,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,41 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H); MS para $C_{13}H_{12}FN_3O_4$ m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 4 Preparación de amida del ácido (5*R*)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

15



Etapla 1: preparación de 1-etil-1*H*-indol-2,3-diona

Se agitaron 1*H*-indol-2,3-diona (5,00 g, 0,034 mol), yodoetano (5,44 ml,
20 0,068 mol) y carbonato de potasio (9,28 g, 0,068 mol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando el compuesto del título como un sólido naranja. HPLC t.r. 3,96 min; MS

para $C_{10}H_9NO_2$ m/z 176,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: preparación de 1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se calentó 1-etil-1*H*-indol-2,3-diona (etapa 1, 5,60 g, 31,9 mmol) con hidrato de hidracina puro (20 ml) a 130°C durante 1 hora. La mezcla de
5 reacción se enfrió, se diluyó con agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó dando el compuesto del título como un sólido naranja amarillento. HPLC t.r. 4,12 min; MS para $C_{10}H_{11}NO$ m/z 162,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: preparación de 1-etil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

10 Se añadió 1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 2, 4,00 g, 24,8 mmol) a una disolución en agitación de nitrato sódico (2,10 g, 24,8 mmol) en ácido trifluoroacético (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se vertió en hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a vacío dando el compuesto del
15 título como un sólido marrón. HPLC t.r durante 4,29 minutos; MS para $C_{10}H_{10}N_2O_3$ m/z 207,2 (M+H)⁺.

Etapa 4: preparación de 5-amino-1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió polvo de hierro (3,89 g, 69,8 mmol) por partes a una mezcla de 1-etil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 3, 3,60 g, 17,5 mmol) y cloruro de amonio (9,24 g, 175 mmol) en etanol (150 ml) y agua (75 ml) a 90°C. La
20 mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (300 ml). La mezcla se filtró a través de celite, la fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó dando el compuesto del
25 título como un sólido marrón oscuro. HPLC t.r 1,86 min; MS para $C_{10}H_{12}N_2O$

106
~~103~~

m/z 177,1 (M+H)⁺.

Etapas 5: preparación de éster metílico del ácido (5*R*)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxipropiónico

Se calentaron 5-amino-1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 4, 1,10 g, 6,24 mmol), (2*R*)-glicidato de metilo (0,637 g, 6,24 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,961 g, 6,24 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexano) dando el compuesto del título puro como un sólido marrón claro. HPLC t.r 2,66 min; MS para C₁₄H₁₈N₂O₄ m/z 279,4 (M+H)⁺.

Etapas 6: preparación de éster metílico del ácido (5*R*)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (5*R*)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxipropiónico (etapa 5, 0,200 g, 0,718 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,127 g, 0,789 mmol) en acetonitrilo (5 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC t.r 3,81 min; MS para C₁₅H₁₈N₂O₅ m/z 305,2 (M+H)⁺.

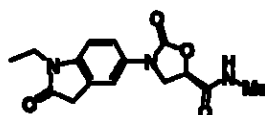
Etapas 7: preparación de amida del ácido (5*R*)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidinona-5-carboxílico

Se añade amoníaco en metanol (2 M, 6 ml) a éster metílico del ácido (5*R*)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (etapa 6, 0,12 g, 0,394 mmol) a 0°C y la suspensión se agita a 0°C durante 2

107
104

horas. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante PTLC (MeOH al 10%/DCM) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r 3,120 min; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,62 (sa, 1H), 5,68 (sa, 1H), 5,00 (dd, $J = 6,3, 9,6$ Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,77 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 5 Preparación de metilamida del ácido (5R)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



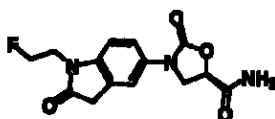
10

Se añade metilamina en metanol (2M, 3 ml) a éster metílico del ácido (5R)-3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico sólido (ejemplo 4, etapa 4, 0,060 g, 0,197 mmol) a 0°C y la mezcla se agita a 0°C durante 1 hora. El precipitado se filtra, se lava en metanol, y se seca a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 3,314 min; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,67 (s a. 1H), 4,98 (dd, $J = 6, 9,9$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,22 (dd, $J = 6, 9,3$ Hz, 1H), 3,76 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,92 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Ejemplo 6 Preparación de amida del ácido (5R)-3-[1-(2-fluoro-etil)-2-

oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



5 Etapa 1: preparación de 1-(2-fluoro-etil)-1*H*-indol-2,3-diona

Se agitan 1*H*-indol-2,3-diona (2,50 g, 0,017 mol), 1-yodo-2-fluoroetano (5,96 ml, 0,034 mol) y carbonato de potasio (4,64 g, 0,034 mol) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido naranja. HPLC t.r 3,77 min; MS para C₁₀H₈FNO₂ m/z 194,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: preparación de 1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se calienta 1-(2-fluoro-etil)-1*H*-indol-2,3-diona (etapa 1, 3,00 g, 15,5 mmol) con hidrato de hidracina puro (10 ml) a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua helada, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se evapora dando el compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC t.r 3,94 minutos; MS para C₁₀H₁₀FNO m/z 180,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: preparación de 1-(2-fluoro-etil)-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

20 Se añade 1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 2, 1,90 g, 10,6 mmol) a una disolución de nitrato de sodio (0,90 g, 10,6 mmol) en ácido trifluoroacético (48 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua helada y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua, y se seca (Na₂SO₄) y evapora dando el compuesto del

109
106

título como un sólido marrón. HPLC t.r 4,15 min.

Etapas 4: preparación de 5-amino-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade polvo de hierro (1,83 g, 33,0 mmol) en pequeñas partes a 1-(2-fluoroetil)-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 3, 1,85 g, 8,25 mmol) y cloruro de amonio (4,36 g, 82,5 mmol) en etanol (80 ml) y agua (40 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (300 ml). La mezcla se filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón oscuro. HPLC t.r 1,36 min; MS para C₁₀H₁₁FN₂O m/z 195,1 (M+H)⁺.

Etapas 5: preparación del éster metílico del ácido (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propiónico

Se calientan a 70°C 5-amino-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 4, 0,70 g, 3,60 mmol), (2*R*)-glicidato de metilo (0,368 g, 3,60 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,55 g, 3,60 mmol) en acetonitrilo (6 ml) durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexano) dando el compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC t.r 2,55 min.; MS para C₁₄H₁₇FN₂O₄ m/z 297,2 (M+H)⁺.

Etapas 6: preparación del éster metílico del ácido (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propiónico (0,35 g, 1,18

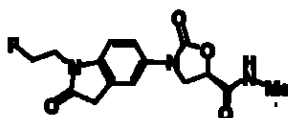
110
107

mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,21 g, 0,13 mmol) en acetonitrilo (5 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora, dando el compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC t.r 3,72 min; MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_5$ m/z 323,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapas 7: preparación de amida del ácido (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añade amoníaco en metanol (2 M, 5 ml) a éster metílico del ácido (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (etapa 6, 0,10 g, 0,31 mmol) a 0°C, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y después se agita durante 30 minutos. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por PTLC (MeOH al 10%/DCM) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r 2,994 min; RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,62 (sa, 1H), 5,67 (sa, 1H), 5,00 (dd, $J = 6,3, 9,6$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,59 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 6, 9$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 5,1$ Hz), 3,59 (s, 2H); MS para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 308 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

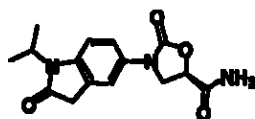
Ejemplo 7 Preparación de metilamida del ácido (5*R*)-3-[1-(3-fluoro-propil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



111
100

Se añade metilamina en metanol (2M, 4 ml) a éster metílico del ácido (5*R*)-3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico sólido (ejemplo 6, etapa 6, 0,070 g, 0,217 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora. El precipitado resultante se filtra, se lava con metanol, y se seca a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r 2,994 min; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (sa, 1H), 4,98 (dd, *J* = 5,4, 9,6 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 6, 9,3 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 4,5 Hz), 3,58 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H); MS para C₁₅H₁₆FN₃O₄ m/z 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 8 Preparación de amida del ácido (5*R*)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



15

Etapa 1: preparación de 1-isopropil-1*H*-indol-2,3-diona

Se agitan a temperatura ambiente 1*H*-indol-2,3-diona (5,0 g, 0,034 mol), yodopropano (6,83 ml, 0,068 mol) y carbonato de potasio (9,28 g, 0,068 mol) en DMF (30 ml) durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y evapora dando el compuesto del título como un sólido naranja. HPLC t.r 4,38 min; MS para C₁₁H₁₁NO m/z 190,1 (M+H)⁺.

20

Etapla 2: preparación de 1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se calienta 1-isopropil-1*H*-indol-2,3-diona (etapa 1, 3,00 g, 15,9 mmol) con hidrato de hidracina puro (10 ml) a 130°C durante 1,5 horas. La reacción se enfría, se diluye con agua helada, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC t.r 4,54 min; MS para C₁₁H₁₃NO m/z 176,1 (M+H)⁺.

Etapla 3: preparación de 1-isopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade 1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 2, 2,50 g, 14,3 mmol) a una disolución agitada de nitrato de sodio (1,20 g, 14,26 mmol) en ácido trifluoroacético (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se diluye con agua helada y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua, y se seca a vacío dando el compuesto del título como un sólido marrón. HPLC t.r 4,71 min; MS para C₁₁H₁₂N₂O₃ m/z 219,0 (M-H)⁻.

Etapla 4: preparación de 5-amino-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade polvo de hierro (2,63 g, 47,2 mmol) en pequeñas partes a una mezcla de 1-isopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 3, 2,60 g, 11,8 mmol) y cloruro de amonio (6,27 g, 118 mmol) en etanol (80 ml) y agua (40 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 45 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (250 ml). La mezcla se filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido gomoso marrón oscuro. HPLC t.r. 2,51 min; MS para C₁₁H₁₄N₂O m/z 191,1 (M+H)⁺.

Etapla 5: preparación de éster metílico del ácido (5R)-2-hidroxi-3-(1-

isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-propiónico

Se calientan a 70°C 5-amino-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 4, 1,00 g, 5,25 mmol), (2*R*)-glicidato de metilo (0,536 g, 5,25 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,81 g, 5,25 mmol) en acetonitrilo (10 ml) durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexano) dando el compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC t.r 2,95 min.; MS para C₁₅H₂₀N₂O₄ m/z 293,0 (M+H)⁺.

10 Etapa 6: preparación de éster metílico del ácido (5*R*)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (5*R*)-2-hidroxi-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-propiónico (etapa 5, 0,57 g, 1,95 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,348 g, 2,14 mmol) en acetonitrilo (10 ml) durante 45 minutos. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido espumoso rosa claro. HPLC t.r 4,18 min; MS para C₁₈H₁₈N₂O₅ m/z 319,2 (M+H)⁺.

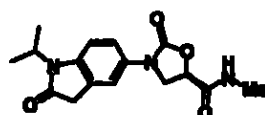
20 Etapa 7: preparación de amida del ácido (5*R*)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añade amoníaco en metanol (2 M, 15 ml) a éster metílico del ácido (5*R*)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (etapa 6, 0,40 g, 1,25 mmol) a 0°C y la reacción se agita a =°C durante 1 hora. La mezcla se evapora y el residuo se purifica mediante PTLC (MeOH al 10%/DCM) dando el compuesto del título como un sólido

114
X

blanquecino. HPLC t.r 3,499 min; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,66 (sa, 1H), 5,76 (sa, 1H), 5,00 (dd, $J = 6, 9,6$ Hz, 1H), 4,62-4,69 (m, 1H), 4,29 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 6, 9,6$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 1,46 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 304 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9 Preparación de metilamida del ácido (5R)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

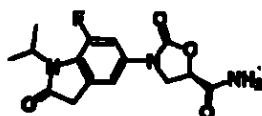


10

Se añade metilamina en metanol (2M, 4 ml) al éster metílico del ácido (5R)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico sólido (ejemplo 8, etapa 6, 0,11 g, 0,345 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 10 minutos. La reacción se evapora y el residuo se purifica mediante PTLC (MeOH al 10%/DCM) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 3,656 min; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,65 (sa, 1H), 4,98 (dd, $J = 6, 9,6$ Hz, 1H), 4,61-4,71 (m, 1H), 4,28 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 6, 9,6$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,46 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); MS para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 318 (M+H) $^+$.

20

Ejemplo 10 Preparación de amida del ácido (5R)-3-(7-fluoro-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



Etapla 1: preparación de 7-fluoro-1-isopropil-1H-indol-2,3-diona

Se agitan a temperatura ambiente 7-fluoro-1H-indol-2,3-diona (1,50 g, 9,08 mmol), yodopropano (1,82 ml, 18,2 mmol) y carbonato de potasio (2,48 g, 18,2 mmol) en DMF (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10%/hexano) dando el compuesto del título como un sólido naranja. HPLC t.r 4,99 min.

Etapla 2: preparación de 7-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se calienta 7-fluoro-1-isopropil-1H-indol-2,3-diona (etapa 1, 1,3 g, 6,27 mmol) con hidrato de hidracina puro (10 ml) a 130°C durante 1 hora. La mezcla se enfría, se diluye con agua helada y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora dando el compuesto del título como un líquido viscoso marrón claro el cual solidifica lentamente en reposo. HPLC t.r. 5,10 min.

Etapla 3: preparación de 7-fluoro-1-isopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade gota a gota ácido nítrico al 70% (0,297 ml, 4,65 mmol) a 7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 2, 0,90 g, 4,65 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (14,5 ml) a -10°C . La reacción se agita a -10°C durante 30 minutos y después se vierte en agua helada. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca a vacío dando el compuesto del título como

116
113

un sólido marrón claro. HPLC t.r. 5,31 min.

Etapa 4: preparación de 5-amino-7-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona.

Se añade polvo de hierro (0,854 g, 15,3 mmol) en porciones a una
5 mezcla de 7-fluoro-1-isopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 3, 0,91 g,
3,82 mmol) y cloruro de amonio (2,04 g, 38,2 mmol) en etanol (50 ml) y agua
(25 ml) a 90°C. La reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 30
minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (150
10 ml). La mezcla se filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y se lava
con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora dando el
compuesto del título como un sólido gomoso marrón oscuro. HPLC t.r. 2,97
min; MS para $C_{11}H_{13}FN_2O$ m/z 209,1 (M+H)⁺.

Etapa 5: preparación de éster metílico del ácido 3-(7-fluoro-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico

15 Se calientan a 90°C 5-amino-7-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona
(etapa 4, 0,79 g, 3,79 mmol), (2R)-glicidato de metilo (0,387 g, 3,79 mmol) y
trifluorometanosulfonato de litio (0,587 g, 0,387 mmol) en acetonitrilo (10 ml)
durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava
con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica
20 mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60%/hexano) dando el
compuesto del título como un sólido marrón. HPLC t.r. 4,05 min; MS para
 $C_{15}H_{19}FN_2O_4$ m/z 311,0 (M+H)⁺.

Etapa 6: preparación del éster metílico del ácido (5R)-3-(7-fluoro-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

25 Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (5R)-3-(7-fluoro-1-

Se disolvió ácido (2-fluorofenil)acético (5 g, 0,0324 mol) en ácido sulfúrico concentrado (20 ml) y la disolución resultante se enfrió a -10°C con agitación vigorosa. Una disolución de ácido nítrico (2,08 ml, 69,3%, 0,0324 mol) y ácido sulfúrico (2 ml) se añadió gota a gota a una velocidad tal que la temperatura permaneció por debajo de -5°C . La suspensión espesada se agitó durante 15 minutos y después se vertió en hielo. El precipitado blanco resultante se filtra y seca a vacío dando el compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (1H, dd), 8,26-8,18 (1H, m), 7,48 (1H, t), 3,80 (2H, d).

Etapas 2: preparación de 1-ciclopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se mezclan ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)acético (etapa 1, 1,00 g, 0,00502 mol) y ciclopropilamina (6 eq., 2,08 ml, 0,0301 mol) en DMSO (5 ml) y se agitan a 45°C durante toda una noche. El exceso de ciclopropilamina se elimina a vacío y se añade ácido clorhídrico 2 N (20 ml) en una parte. La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente y el precipitado amarillo claro resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío.

Etapas 3: preparación de 5-amino-1-ciclopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade polvo de hierro (1,26 g, 22,9 mmol) en porciones a 1-ciclopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 2, 1,25 g, 5,72 mmol) y cloruro de amonio (3,01 g, 57,2 mmol) en etanol (50 ml) y agua (25 ml) a 90°C . La reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (150 ml). La mezcla se filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón oscuro. HPLC t.r. 2,21 min; MS para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ m/z 189,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 4: preparación de éster metílico del ácido (5R)-3-(1-ciclopropil-2-

119
H6

oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico

Se calientan a 70°C 5-amino-1-ciclopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 3, 0,98 g, 5,20 mmol), (2R)-glicidato de metilo (0,531 g, 5,20 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,80 g, 5,20 mmol) en acetonitrilo (10 ml) durante 3 horas. La reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexano) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 2,73 min; MS para C₁₅H₁₈N₂O₄ m/z 291,3 (M+H)⁺.

10 Etapa 5: preparación de éster metílico del ácido (5R)-3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico .

Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (5R)-3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico (etapa 4, 0,16 g, 0,551 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,099 g, 0,606 mmol) en 15 acetonitrilo (5 ml) durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 3,91 min; MS para C₁₆H₁₈N₂O₅ m/z 317,1 (M+H)⁺.

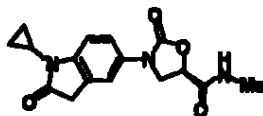
20 Etapa 6: preparación de amida del ácido (5R)-3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añadió amoníaco en metanol (2M, 10 ml) al éster metílico del ácido (5R)-3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (etapa 5, 0,160 g, 0,505 mmol) a 0°C y se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se evaporó y el residuo se trituroó con metanol dando el 25 compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 3,233 min; RMN ¹H

120
47

(300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (sa, 1H), 5,71 (sa, 1H), 5,00 (dd, *J* = 6, 9,3 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 6, 9,3 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,61-2,66 (m, 1H), 1,06 (m, 2H), 0,897 (m, 2H); MS para C₁₅H₁₅N₃O₄ m/z 302 (M+H⁺).

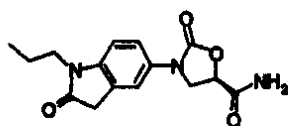
5 **Ejemplo 12 Preparación de metilamida del ácido (5R)-3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico**



10 Se añadió metilamina en metanol (2M, 4 ml) al éster metílico del ácido (5R)-3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (ejemplo 11, etapa 4, 0,04 g, 0,126 mmol) a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC t.r. 3,365
15 min; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, *J* = 4,5, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 5,7, 9,6 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 6, 9,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,62 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,56-2,59 (m, 1H), 0,91-0,97 (m, 2H), 0,68-0,73 (m, 2H); MS para C₁₆H₁₇N₃O₄ m/z 316 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 13 Preparación de Amida del ácido (R)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oxazolidina-5-carboxílico**

121
118



Etapa 1: preparación de 5-nitro-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)acético (etapa 1, ejemplo 11, 5,00 g, 0,0251
5 mol) y *n*-propilamina (5 eq., 10,4 ml, 0,126 mol) se mezclan en DMSO (25 ml) y
agitan a 45°C durante toda una noche. El exceso de *n*-propilamina se elimina a
vacío y se añade ácido clorhídrico 2N (80 ml) en una parte. La mezcla se agita
durante 20 minutos a temperatura ambiente y el precipitado amarillo claro
resultante se filtra, se lava con agua y se seca a vacío dando el compuesto del
10 título. HPLC t.r. 4,68 min. MS para C₁₁H₁₂N₂O₃ m/z 220,9 (M+H)⁺.

Etapa 2: preparación de 5-amino-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade polvo de hierro (3,30 g, 59 mmol) en porciones a 5-nitro-1-
propil-1,3-dihidro-indol-2-ona (3,25 g, 14,8 mmol) y cloruro de amonio (7,8 g,
148 mmol) en etanol (100 ml) y agua (50 ml) a 90°C. La reacción se agita
15 vigorosamente y se calienta durante aproximadamente 60 minutos, se enfría a
temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (500 ml). La mezcla se
filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y se lava con agua y
salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título. HPLC
t.r. 2,62 min; MS para C₁₁H₁₄N₂O m/z 191,1 (M+H)⁺.

20 Etapa 3: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-2-hidroxi-3-(2-oxo-1-
propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-propiónico

Se calientan a 90°C 5-amino-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,12 g,
5,88 mmol), (2*R*)-glicidato de metilo (0,601 g, 5,88 mmol) y
trifluorometanosulfonato de litio (0,904 g, 5,88 mmol) en acetonitrilo (7 ml)

122
110

durante 4 horas. La reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 55%/hexano) dando el compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC t.r. 2,94 min; MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$
5 m/z 293,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 4: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-oxazolidinona-5-carboxílico

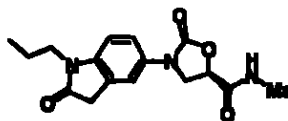
Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (*R*)-2-hidroxi-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-propiónico (1,06 g, 3,63 mmol) y
10 1,1-carbonildiimidazol (0,648 g, 3,99 mmol) en acetonitrilo (7 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 4,18 min; MS para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 318,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Etapa 5: preparación de amida del ácido (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-oxazolidina-5-carboxílico

Se añade amoniaco en metanol (2M, 5 ml) a éster metílico del ácido (*R*)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-oxazolidina-5-carboxílico (0,180 g, 0,565 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 2 horas. La reacción se
20 evapora y el residuo se tritura con metanol dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,125 g, 73%); HPLC t.r. 3,233 min; RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (sa, 1H), 5,69 (sa, 1H), 4,99 (dd, J = 5,7, 9,3 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,67 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$
25 m/z 304,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

123
120

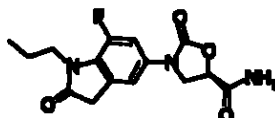
Ejemplo 14 Preparación de metilamida del ácido (R)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oxazolidina-5-carboxílico



5

Se añade metilamina en metanol (2M, 5 ml) a éster metílico del ácido 2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oxazolidina-5-carboxílico (ejemplo 36, 0,150 g, 0,471 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtra, se lava con metanol y se seca a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC t.r. 3,59 min.; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7,56 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (sa, 1H), 4,98 (dd, *J* = 5,4, 9,3 Hz, 1H), 4,19-4,32 (m, 2H), 3,66 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,91 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,69 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); MS para C₁₈H₁₉N₃O₄ *m/z* 318,2 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 15 Preparación de amida del ácido (R)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico**



20

Etapla 1: preparación de ácido (2,3-difluoro-5-nitrofenil)acético

Se disuelve ácido (2,3-difluorofenil)-acético (5 g, 0,0290 mol) en ácido sulfúrico concentrado (20 ml) y la disolución resultante se enfría a -10°C con

124
121

agitación vigorosa. Se añade gota a gota una disolución de ácido nítrico (1,88 ml, 69,3%, 0,0290 mol) y ácido sulfúrico (2 ml) a una velocidad tal que la temperatura permanece por debajo de -5°C. La suspensión espesada se agita durante 15 minutos y después se vierte en hielo. El precipitado blanco
5 resultante se filtra y seca a vacío (6,3 g, 99%) y consta de una mezcla 50/50 de regioisómeros 5 y 6-NO₂ adecuada para usar directamente en la siguiente etapa.

Etapas 2: preparación de 7-fluoro-5-nitro-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se mezclan en DMSO (10 ml) ácido (2,3-difluoro-5-nitrofenil)acético en
10 bruto (2,00 g, 9,2 mmol) y n-propilamina (6 eq., 4,54 ml, 0,0553 mol) y se agita a 50°C durante 2 horas. Se añade ácido clorhídrico 2N (40 ml) en una parte y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtra el precipitado amarillo claro resultante, se lava con agua y se seca a vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo al
15 20%/hexano) dando producto como un sólido amarillo (0,93 g, rendimiento aislado 42%, 85% asumiendo que el material de partida es el isómero 5-NO₂ deseado al 50%); HPLC t.r. 5,40 min; MS para C₁₁H₁₁FN₂O₃ m/z 239,1 (M+H)⁺.

Etapas 3: preparación de 5-amino-7-fluoro-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade polvo de hierro (0,855 g, 15,3 mmol) en pequeñas partes a 7-
20 fluoro-5-nitro-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 1, 0,910 g, 3,82 mmol) y cloruro de amonio (2,02 g, 38,2 mmol) en etanol (60 ml) y agua (30 ml) a 90°C. La reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 60 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (300 ml). La mezcla se filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y lava con agua y salmuera,
25 se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido

125
✓

marrón oscuro. HPLC t.r. 3,03 min; MS para $C_{11}H_{13}FN_2O$ m/z 209,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico

Se calientan a 90°C 5-amino-7-fluoro-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona
5 (0,300 g, 1,44 mmol), (2*R*)-glicidato de metilo (0,147 g, 1,44 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,220 gramos, 1,44 mmol) en acetonitrilo (5 ml) durante 8 horas. La reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica por PTLC (metanol al 5%/diclorometano) dando el compuesto del título como un
10 sólido amarillo. HPLC t.r. 4,03 min; MS para $C_{15}H_{19}FN_2O_4$ m/z 311,2 (M+H)⁺.

Etapa 5: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

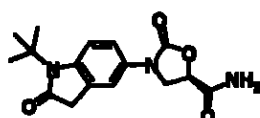
Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico (0,250 g, 0,805
15 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,130 g, 0,805 mmol) en acetonitrilo (4 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,135 g, 50%); HPLC t.r. 4,78 min; MS para $C_{18}H_{17}FN_2O_5$ m/z 337,1 (M+H)⁺.

20 Etapa 6: preparación de amida del ácido (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añade amoníaco en metanol (2M, 4 ml) a éster metílico del ácido (*R*)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (etapa 4, 0,130 g, 0,387 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 2
25 horas, después 2,5 horas a temperatura ambiente. La reacción se evapora y el

residuo se tritura con metanol dando el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC t.r. 3,96 min; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7,28 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 1,5, 12,9$ Hz, 1H), 6,59 (sa, 1H), 5,68 (sa, 1H), 5,00 (dd, $J = 6,3, 9,6$ Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 322,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 16 Preparación de amida del ácido (R)-3-(1-*terc*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



10

Etapla 1: preparación de ácido (2-*terc*-butilamino-5-nitro-fenil)-acético

Se mezclan ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)acético (etapa 1, ejemplo 11, 3,00 g, 15,07 mmol) y *t*-butilamina (4,8 ml, 45,2 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) y se agita a 45°C durante toda una noche. La mezcla se diluye con agua y el precipitado amarillo resultante se filtra, se lava con agua y se seca a vacío dando el compuesto del título. HPLC t.r. 5.04 min.

Etapla 2: preparación de 1-*terc*-butil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se calientan ácido (2-*terc*-butilamino-5-nitro-fenil)-acético (2,00 g, 7,93 mmol) y ácido clorhídrico 2N (40 ml) a 50°C durante 12 horas. El precipitado resultante se filtra y se seca a vacío dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro. HPLC t.r. 4,90 min.

Etapla 3: preparación de 5-amino-1-*terc*-butil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade polvo de hierro (0,752 g, 13,7 mmol) por partes a 1-*terc*-butil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,80 g, 3,42 mmol) y cloruro de amonio (1,81 g,

122
124

34,2 mol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) a 90°C. La reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (100 ml). La mezcla se filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera, se seca
5 (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón. HPLC t.r. 2,24 min; MS para C₁₂H₁₆N₂O m/z 205,1 (M+H)⁺.

Etapla 4: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-3-(1-*terc*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico

Se calientan a 70°C 5-amino-1-*terc*-butil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,48 g, 2,35 mmol), (2*R*)-glicidato de metilo (0,23 g, 2,35 mmol) y
10 trifluorometanosulfonato de litio (0,366 g, 2,35 mmol) en acetonitrilo (10 ml) durante 12 horas. La reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 70%/hexano) dando el
15 compuesto del título como un sólido blanquecino (0,25 g, 40%); HPLC t.a 3,37 min; MS para C₁₆H₂₂N₂O₄ m/z 307,2 (M+H)⁺.

Etapla 5: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-3-(1-*terc*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

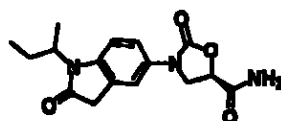
Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (*R*)-3-(1-*terc*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico (0,25 g, 0,812 mmol) y
20 1,1-carbonildiimidazol (0,13 g, 0,812 mmol) en acetonitrilo (5 ml) durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC t.r. 4,09 min; MS para C₁₇H₂₀N₂O₅ m/z 333,1 (M+H)⁺.

25 Etapla 6: preparación de amida del ácido (*R*)-3-(1-*terc*-butil-2-oxo-2,3-

dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añade amoníaco en metanol (2M, 4 ml) a éster metílico del ácido (*R*)-3-(1-*tert*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (0,080 g, 0,241 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 2 horas. La reacción se
5 evapora y el residuo se tritura con metanol dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,030 g, 38%). HPLC t.r. 3,20 min. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (sa, 1H), 7,57 (ma, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 8,7, 9 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,45 (s, 9H); MS para C₁₈H₁₉N₃O₄ m/z 318,1 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 17 Preparación de amida del ácido (*R*)-3-(1-*sec*-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico**



15 **Etapa 1: preparación de 1-*sec*-butil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona**

Se mezclan ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)acético (etapa 1, ejemplo 11, 2,00 g, 10,0 mmol) y *sec*-butilamina (6 eq., 6,08 ml, 60,2 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) y se agita a 45°C durante toda una noche. Se elimina el exceso de *sec*-butilamina a vacío y se añade en una parte ácido clorhídrico 2N (40 ml). La
20 mezcla se agita durante 1,5 horas a 45°C y después se extrae con diclorometano. El extracto se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida dando el compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC t.r. 5,05 min; MS

129
X26

para $C_{12}H_{14}N_2O_3$ m/z 235,3 ($M+H$)⁺.

Etapla 2: preparación de 5-amino-1-sec-butil-1,3-dihidro-indol-ona

Se añade polvo de hierro (1,55 g, 28,0 mmol) en porciones a 1-sec-butil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,64 g, 7,00 mmol) y cloruro de amonio (3,70 g, 70 mmol) en etanol (70 ml) y agua (35 ml) a 90°C. La reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 45 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (200 ml). La mezcla se filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (1,41 gramos, 99%). HPLC t.r. 2,80 min; MS para $C_{12}H_{16}N_2O$ m/z 205,1 ($M+H$)⁺.

Etapla 3: preparación de éster metílico del ácido (R)-3-(1-sec-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico

Se calientan a 90°C 5-amino-1-sec-butil-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 2, 0,90 g, 4,40 mmol), (2R)-glicidato de metilo (0,45 g, 4,40 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,676 g, 4,40 mmol) en acetonitrilo (7 ml) durante 3 horas. La reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/al 50%/hexano) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,710 g, 53%); HPLC t.r. 3,22 min; MS para $C_{18}H_{22}N_2O_4$ m/z 307,0 ($M+H$)⁺.

Etapla 4: preparación de éster metílico del ácido (R)-3-(1-sec-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se agitan y calientan éster metílico del ácido (R)-3-(1-sec-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico (0,71 g, 2,32 mmol) y 1,1-

130
127

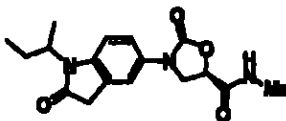
carbonildilimidazol (0,414 g, 2,55 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 60°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,77 g, 99%); HPLC t.r. 4,46 min; MS para C₁₇H₂₀N₂O₅ m/z 333,3 (M+H)⁺.

Etapla 5: preparación de amida del ácido (R)-3-(1-sec-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añade amoniaco en metanol (2M, 5 ml) a éster metílico del ácido(R)-3-(1-sec-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (etapa 4, 0,200 g, 0,601 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 2 horas. La reacción se evapora y el residuo se purifica mediante PTLC (metanol al 10%/diclorometano) dando el compuesto del título como un sólido blancoroso (0,105 g, 55%); HPLC t.r. 3,72 min; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,55 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (sa, 1H), 5,70 (sa, 1H), 5,00 (dd, J = 6, 9,3 Hz, 1H), 4,20-4,44 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,91-2,03 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 1H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS para C₁₈H₁₉N₃O₄ m/z 318,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 18 Preparación de metilamida del ácido (R)-3-(1-sec-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

20

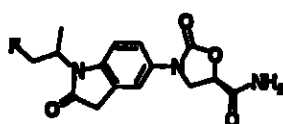


Se añade metilamina en metanol (2M, 3 ml) a éster metílico del ácido (R)-3-(1-sec-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-

131 128

carboxílico (ejemplo 18, 0,125 g, 0,376 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 15 minutos. La reacción se evapora y el residuo se purifica mediante PTLC (metanol al 10%/diclorometano) dando el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC t.r. 3,91 min; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7,55 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (sa, 1H), 4,98 (dd, *J* = 5,4, 9,3 Hz, 1H), 4,18-4,45 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,91 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,90-2,05 (m, 1H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS para C₁₇H₂₁N₃O₄ m/z 332,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 19 Preparación de amida del ácido (R)-3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



Etapla 1: preparación de 2-fluoro-1-metil-etil-éster del ácido tolueno-4-sulfónico

Se añade por partes anhídrido p-toluenosulfónico (16,3 g, 49,9 mmol) a 1-fluoro-2-propanol (3,00 g, 38,4 mmol), trietilamina (16,1 ml, 115 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1,41 g, 11,5 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C, se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas. La mezcla se diluye con diclorometano, se lava con ácido cítrico y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto título como un aceite.

Etapla 2: preparación de 1-(2-fluoro-1-metil-etil)-1H-indol-2,3-diona

Se agitan isatín (2,70 g, 18,4 mmol), 2-fluoro-1-metil-etil-éster del ácido

132
129

tolueno-4-sulfónico (etapa 1, 6,40 g, 27,6 mmol) y carbonato de potasio (7,61 g, 55,1 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a 50°C durante 24 horas. La reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica por
5 cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30%/hexano) dando el compuesto título como un sólido naranja (2,40 g, 63%); HPLC t.r. 4,38 min; MS para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ m/z 207,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 3: preparación de 1-(2-fluoro-1-metil-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se calienta 1-(2-fluoro-1-metil-etil)-1*H*-indol-2,3-diona (etapa 2, 2,30 g,
10 11,1 mmol) con hidrato de hidracina puro (20 ml) a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua helada y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón amarillento. HPLC t.r. 4,50 min.

15 Etapa 4: preparación de 1-(2-fluoro-1-metil-etil)-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade en partes 1-(2-fluoro-1-metil-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 3, 1,68 g, 8,69 mmol) a nitrato de sodio (0,737 g, 8,69 mmol) en ácido trifluoroacético (15 ml). Después de que la adición se complete, la reacción se
20 agita a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se diluye con agua helada y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua, y se seca a vacío. La purificación final mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30%/hexano) da el compuesto del título como un sólido amarillo claro. HPLC t.r. 4,75 min; MS para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$ m/z 239,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25 Etapa 5: preparación de 5-amino-1-(2-fluoro-1-metiletil)-1,3-dihidro-indol-



133 136

2-ona

Se añade polvo de hierro (0,714 g, 12,8 mmol) en pequeñas partes a una mezcla de 1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 4, 0,760 g, 3,19 mmol) y cloruro de amonio (1,68 g, 31,9 mmol) en etanol (50 ml) y agua (25 ml) a 90°C. La reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 45 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (250 ml). La mezcla se filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón oscuro. HPLC t.r. 2,50 min; MS para C₁₁H₁₃FN₂O m/z 209,0 (M+H)⁺.

Etapa 6: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propiónico

Se calientan a 90°C 5-amino-1-(2-fluoro-1-metiletil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,300 g, 1,44 mmol), (2*R*)-glicidato de metilo (0,147 g, 1,44 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,220 g, 1,44 mmol) en acetonitrilo (3 ml) durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica mediante PTLC (metanol al 5%/diclorometano) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 3,04 min; MS para C₁₅H₁₉FN₂O₄ m/z 311,2 (M+H)⁺.

Etapa 7: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (*R*)-3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propiónico (etapa 6, 0,260 g, 0,837 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,149 g, 0,920 mmol) en

134
737

acetonitrilo (3 ml) durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante PTLC (metanol al 5%/diclorometano) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 4,17 min; MS para

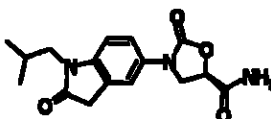
5 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5$ m/z 337,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 8: preparación de amida del ácido (R)-3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añade amoniaco en metanol (2M, 3 ml) a éster metílico del ácido (R)-3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-
10 carboxílico (etapa 7, 0,090 g, 0,268 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 45 minutos. La reacción se evapora y el residuo se purifica mediante PTLC (metanol al 5%/diclorometano) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 3,37 min; RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) 7,58 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,62 (sa, 1H), 5,68 (sa, 1H), 5,00 (dd, $J = 6,3$,
15 9,6 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,52-4,81 (dd, $J = 6,6$, 9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (m, 3H), 4,20-4,32 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,51 (dd, $J = 1,5$, 7,2 Hz, 3H); MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 322,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 20 Preparación de amida del ácido (R)-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

20



Etapa 1: preparación de 1-isobutil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se mezclan ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)acético (etapa 1, ejemplo 11, 2,50 g, 12,6 mmol) e isobutilamina (5 eq., 6,23 ml, 62,8 mmol) en dimetilsulfóxido (12 ml) y se agitan a 45°C durante toda una noche. El exceso de isobutilamina se elimina a vacío y se añade ácido clorhídrico 2 N (50 ml) en una parte. La
5 mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua, y se seca dando el compuesto título como un sólido amarillo. HPLC t.r. 5,31 min; MS para $C_{12}H_{14}N_2O_3$ m/z 235,3 (M+H)⁺.

Etapas 2: preparación de 5-amino-1-isobutil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade polvo de hierro (2,37 g, 42,3 mmol) en porciones a 1-isobutil-5-
10 nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,48 g, 10,5 mmol) y cloruro de amonio (5,23 g, 100 mmol) en etanol (100 ml) y agua (50 ml) a 90°C. La reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (250 ml). La mezcla se filtra a través de celite, la fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera, se seca
15 (Na_2SO_4) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón oscuro. MS para $C_{12}H_{16}N_2O$ m/z 227,2 (M+H)⁺.

Etapas 3: preparación de éster metílico del ácido (R)-2-hidroxi-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-propiónico

Se calientan a 90°C 5-amino-1-isobutil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,60 g,
20 2,94 mmol), (2R)-glicidato de metilo (0,300 g, 2,94 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,449 g, 2,94 mmol) en acetonitrilo (6 ml) durante 5 horas. La reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexano) dando el compuesto del
25 título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 3,38 min; MS para $C_{16}H_{22}N_2O_4$ m/z

136
135

307,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: preparación de éster metílico del ácido (R)-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

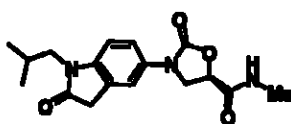
Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (R)-2-hidroxi-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-propiónico (0,54 g, 1,76 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,314 g, 1,94 mmol) en acetonitrilo (5 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC t.r. 4,62 min; MS para C₁₇H₂₀N₂O₅ m/z 355,3 (M+H)⁺.

Etapa 5: preparación de amida del ácido (R)-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añade amoníaco en metanol (2M, 5 ml) a éster metílico del ácido 3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (0,250 g, 0,752 mmol) a 0°C y se agitan a 0°C durante 60 minutos, después se deja calentar a temperatura ambiente y agitar durante otros 30 minutos. La reacción se evapora y el residuo se tritura con metanol dando el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC t.r. 3,86 min; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,56 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (sa, 1H), 5,69 (sa, 1H), 5,00 (dd, J = 6, 9,6 Hz, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS para C₁₈H₁₉N₃O₄ m/z 318,2 (M+H)⁺.

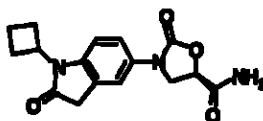
Ejemplo 21 Preparación de metilamida del ácido (R)-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

137
x24



Se añade metilamina en metanol (2M, 4 ml) a éster metílico del ácido
(R)-3-(1-isobutyl-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico
5 (ejemplo 21, 150 g, 0,451 mmol) a 0°C y se agita durante 1 hora. El precipitado
resultante se filtra, se lava con metanol y se seca dando el compuesto título
como un sólido blanco. HPLC t.r. 3,98 min; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7,56
(m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (sa, 1H), 4,98 (dd, *J* = 6,
9,6 Hz, 1H), 4,19-4,31 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,92 (d, *J*
10 = 4,8 Hz, 3H), 2,12 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H); MS para C₁₇H₂₁N₃O₄ *m/z*
332,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 22 Preparación de amida del ácido (R)-3-(1-isobutyl-2-oxo-2,3-
dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



15

Etapas 1: preparación de 1-ciclobutyl-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se mezclan ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)acético (etapa 1, ejemplo 11, 2,00
g, 10,0 mmol) y ciclobutylamina (6 eq., 5,14 ml, 60,2 mmol) en dimetilsulfóxido
20 (10 ml) y se agitan a 45°C durante toda una noche. El exceso de
ciclobutylamina se elimina a vacío y se añade ácido clorhídrico 2N (40 ml) en
una parte. La mezcla se agita durante 1,5 horas a 45°C y el precipitado

resultante se filtra, se lava con agua, y se seca dando el compuesto del título como un sólido amarillento. HPLC t.r. 4,94 min; MS para $C_{12}H_{12}N_2O_3$ m/z 233,1 (M+H)⁺.

Etapla 2: preparación de 5-amino-1-ciclobutil-1,3-dihidro-indol-2-ona

- 5 Se añade polvo de hierro (1,91 g, 34,4 mmol) en porciones a 1-ciclobutil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,00 g, 8,61 mmol) y cloruro de amonio (4,55 g, 86,1 mmol) en etanol (70 ml) y agua (35 ml) a 90°C. La reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 45 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (350 ml). La mezcla se filtra a través de
- 10 celite, la fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido marrón oscuro. HPLC t.r. 2,81 min; MS para $C_{12}H_{14}N_2O$ m/z 203,1 (M+H)⁺.

Etapla 3: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico

- 15 Se calientan a 90°C 5-amino-1-ciclobutil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,18 g, 5,83 mmol), (*2R*)-glicidato de metilo (0,596 g, 5,83 mmol) y trifluorometanosulfonato de litio (0,896 g, 5,83 mmol) en acetonitrilo (8 ml) durante 10 horas. El residuo se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante
- 20 cromatografía ultrarrápida en columna (50 % de EtOAc/hexano) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 3,19 min; MS para $C_{18}H_{20}N_2O_4$ m/z 304,9 (M+H)⁺.

Etapla 4: preparación de éster metílico del ácido (*R*)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

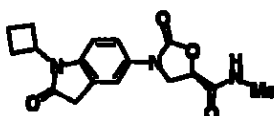
- 25 Se agitan y calientan a 60°C éster metílico del ácido (*R*)-3-(1-ciclobutil-2-

oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propiónico (1,00 g, 3,29 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,587 g, 3,61 mmol) en acetonitrilo (5 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 4,40 min; MS para C₁₇H₁₈N₂O₃ m/z 331,1 (M+H)⁺.

Etapla 5: preparación de amida del ácido (*R*)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico

Se añade amoniaco en metanol (2M, 5 ml) a éster metílico del ácido (*R*)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (etapa 5, 0,200 g, 0,605 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 30 minutos, después se deja calentar a temperatura ambiente y agitar durante otros 45 minutos. La reacción se evapora y el residuo se purifica por PTLC (metanol al 10%/diclorometano) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. HPLC t.r. 3,71 min; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,55 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (sa, 1H), 5,65 (sa, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 2H); MS para C₁₈H₁₇N₃O₄ m/z 316,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 23 Preparación de metilamida del ácido (*R*)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico



Se añade metilamina en metanol (2M, 3 ml) a éster metílico del ácido

(*R*)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico (ejemplo 22, 200 g, 0,605 mmol) a 0°C y se agita a 0°C durante 45 minutos. El precipitado resultante se filtra, se lava con metanol y se seca para dar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC t.r. 3.90 min.; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7,55 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (sa, 1H), 4,98 (dd, *J* = 5,7, 9,3 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,92 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,81-1,96 (m, 2H); MS para C₁₇H₁₉N₃O₄ m/z 330,1 (M+H)⁺.

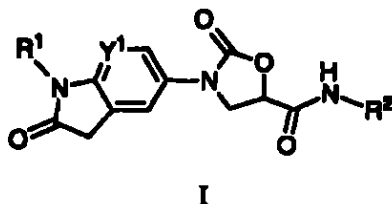
141
28

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula I



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

Y¹ es -CH- o -CF-;

R¹ es -alquilo(C₁-C₄), sustituido opcionalmente con un átomo de fluro, o

R¹ es -cicloalquilo(C₃-C₅); y R² es -H o -CH₃.

15 2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Y¹ es CH.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

20 4. Un compuesto de la reivindicación 1 el cual es amida del ácido (5R)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico.

- (13) Amida del ácido (R)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oxazolidina-5-carboxílico,
- (14) Metilamida del ácido (R)-2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oxazolidina-5-carboxílico,
- 5 (15) Amida del ácido (R)-3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (16) Amida del ácido (R)-3-(1-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (17) Amida del ácido (R)-3-(1-sec-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- 10 (18) Metilamida del ácido (R)-3-(1-sec-butil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (19) Amida del ácido (R)-3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- 15 (20) Amida del ácido (R)-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (21) Metilamida del ácido (R)-3-(1-isobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico,
- (22) Amida del ácido (R)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico, o
- 20 (23) Metilamida del ácido (R)-3-(1-ciclobutil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
25 fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo

144
AT

farmacéuticamente aceptable.

7. Un procedimiento para tratar infecciones bacterianas que comprenden administrar a un mamífero que se está tratando una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

8. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el compuesto de la reivindicación 1 se administra oralmente.

9. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el compuesto de la reivindicación 1 se administra parenteralmente, tópicamente, rectalmente, o intranasalmente.

10. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que dicho compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día.

11. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que dicho compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día.

12. Las infecciones bacterianas de la reivindicación 7 las cuales son infecciones del oído, infecciones del ojo, infecciones del tracto respiratorio, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, osteomielitis, endocarditis o pie de diabético.

245
142

13. Las infecciones bacterianas de la reivindicación 7 las cuales están causadas por bacterias gram-positivas, bacterias gram-negativas , organismos anaeróbicos, y organismos resistentes a ácidos.

5

14. Las infecciones bacterianas de la reivindicación 7 las cuales están causadas por bacterias que comprenden estafilococos, estreptococos, enterococos, *Haemophilus*, *Moraxella*, bacteroides, clostridios, micobacterias, o *Chlamydia*.

10

15. La bacteria de la reivindicación 14 en la que los estafilococos son *S. aureus* y *S. epidermidis*; en la que los estreptococos son *S. pneumoniae* o *S. pyogenes*; en la que el enterococo es *E. faecalis*; en la que *Haemophilus* es *H. influenzae*; en la que *Moraxella* es *M. catarrhalis*; y en la que la micobacteria es 15 *M. tuberculosis*; o *Mycobacterium avium*.

16. Las infecciones bacterianas de la reivindicación 7, las cuales son infecciones causadas por *S. aureus* multifármaco resistente.

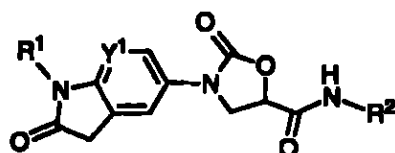


126
123

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevos derivados oxazolidinonas de oxindoles de fórmula I,

5



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en las que Y¹ es
-CH- o -CF-; R¹ es -alquilo(C₁-C₄), sustituido opcionalmente con un átomo de
10 fluoro, o R¹ es -cicloalquilo(C₃-C₅); y R² es -H o -CH₃. Estos compuestos son
útiles como agentes antibacterianos.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

Dirección: 7000 Portage Road, Kalamazoo,
Michigan 49001, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 79782747 Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002197

Fecha Julio 19, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/016221

Fecha Febrero 16, 2006

4

Título (54) OXAZOLIDINONAS QUE CONTIENEN OXINDOLES COMO AGENTES
ANTIBACTERIANOS.

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04, A61K 31/422; A61P 31/04

Prioridad

SI



N



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 6, 2004

(31) Número de Solicitud

60/599.822

5

Comprobante de pago No. 07 - 7.385

Fecha Enero 25, 2007

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/002197

1. GARY WAYNER LUEHR
28570 Fox Hollow Drive,
Hayward, California 94542
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

2. RAMA JAIN
41415 Timber Creek Terrace,
Fremont, California 94539
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

3. ADAM ROBERT RENSLO
5359 Shafter Avenue,
Oakland, California 94618
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

4. VARA PRASAD VENKATA NAGENDRA JOSYULA
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

5. MIKHAIL FEDOROVICH GORDEEV
5072 Stone Canyon Drive,
Castro Valley, California 94552
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

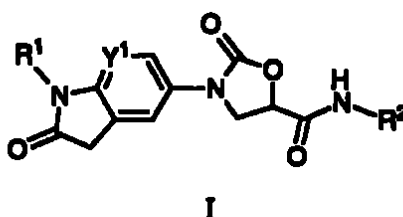
149/173

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula I



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

Y¹ es -CH- o -CF-;

R¹ es -alquilo(C₁-C₄), sustituido opcionalmente con un átomo de fluro, o

R¹ es -cicloalquilo(C₃-C₅); y R² es -H o -CH₃.

15

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Y¹ es CH.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

20

4. Un compuesto de la reivindicación 1 el cual es amida del ácido (5R)-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-009961- -00000-0000
Fee: 2007-02-01 10:46:54 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tm. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 143



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Abraham M. Nava
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

151

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

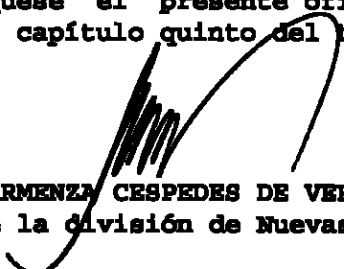
REFERENCIA	Radicación No.	7 9961
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/002197
	Fecha inicio fase nacional	06/03/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2372

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 FEB. 2007
adpall