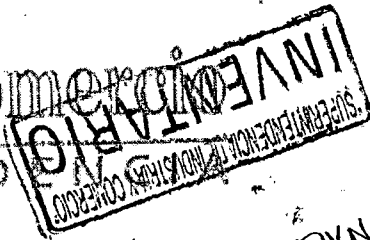




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

DYN
NOV

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-104764

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: UNA OXINDOLOXAZOLIDINONA COMO AGENTE ANTIBACTERIANO
CAMPO DE LA INVENCION

SOLICITANTE: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

DIRECCION: 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001-0199, Estados
Unidos de América

AG. K 31/422

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 de Octubre de 2007

P2007/000160

07-104764

5-5

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104764- -00000-0000

Fecha: 2007-10-05 16:11:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000160

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 49001-0199, Estados Unidos de América

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: MIKHAIL FEDOR GORDEEV, VARA PRASAD VENKATA NAGENDRA
JOSYULA, GARY WAYNE LUEHR

Dirección: Ramsgate Road, Sándwich, Kent, CT13 9 NJ. Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSES

PCT (86)

5

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/000952

Fecha Marzo 27, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/106426

Fecha Octubre 12, 2006

6

Título (54) UNA OXINDOLOXAZOLIDINONA COMO AGENTE ANTIBACTERIANO CAMPO
DE LA INVENCION

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04, A61P 31/00, A61K 31/422

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Abril 6, 2005

Mayo 24, 2005

(31) Número de Solicitud

60/668.716

60/684.000

9

Comprobante de pago No. 07-77,734, 07-81,871

Fecha 25/09/07, 04/10/07

10

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. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-129.575

☐

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104764- -00000-0000

Fecha: 2007-10-05 16:11:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 77,734
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68290540	25/09/2007	5,836,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	250,000.00
TOTAL :			\$ 250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 07 - 81,871
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2007

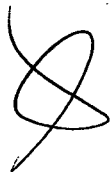
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67532122	04/10/2007	3,174,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	232,000.00
		TOTAL :	\$ 232,000.00

W: DOSCIENTOS TREINTA Y DOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

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 INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS Y VICEVERSA
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

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 RIVERA IGLESIAS
C. C. 7/3
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN 0013 DE 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

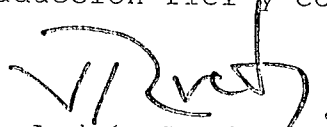
El presente documento público

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
TRADUCTOR PÚBLICO OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN 00533 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

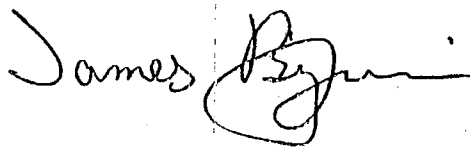
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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 Bizzarri
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

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Pharmacia & Upjohn Company LLC

El suscrito,

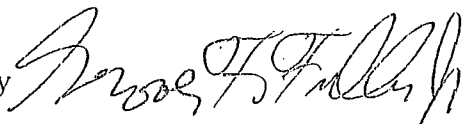
domiciliado en

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

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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, replies 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.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente 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

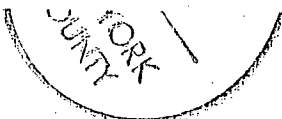


Date/Fecha: November 8, 2004

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

10

State of New York
County of New York, } ss.:



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

Jane E. Callahan

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 15 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. 5, 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

Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary
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.

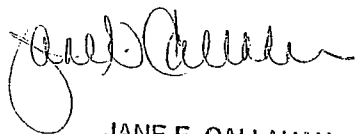
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

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

Subscribed before me
this 5th day of Nov. 2004



JANE E. CALLAHAN
Notary Public, State Of New York
No. 01CA4959877
Qualified In New York County
Commission Expires 12/11/2005

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 October 2006 (12.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/106426 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 413/04 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o DROUIN,
Stéphane, Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/IB2006/000952

(22) International Filing Date: 27 March 2006 (27.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/668,716 6 April 2005 (06.04.2005) US
60/684,000 24 May 2005 (24.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA & UPJOHN COMPANY LLC [US/US]; 7000
Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001-0199 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GORDEEV,
Mikhail Fedor [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, European Patent Department, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (US). JOSYULA,
Vara Prasad Venkata Nagendra [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Ann Arbor Laboratories,
2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105 (US).
LUEHR, Gary Wayne [US/US]; Pfizer Global Research
and Development, European Patent Department, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (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, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, 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, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

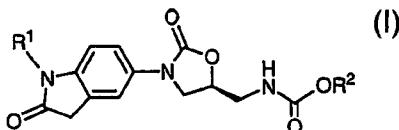
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AN OXINDOLE OXAZOLIDINONE AS ANTIBACTERIAL AGENT



(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R¹ is C₁₋₄ alkyl, optionally substituted with a fluoro atom, or R¹ is a cyclopropyl or cyclopropylmethyl; and R² is methyl or ethyl. The compound is useful as antibacterial agents.

WO 2006/106426 A1

AN OXINDOLE OXAZOLIDINONE AS ANTIBACTERIAL AGENT

FIELD OF INVENTION

The present invention relates to an oxindol oxazolidinone derivative, to its use as an
5 antibacterial agent, to pharmaceutical compositions containing this compound, and to
methods for its preparation.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Antibacterial resistance is a global, clinical, and public health problem that has
10 emerged with alarming rapidity in recent years and undoubtedly will increase in the near
future. Resistance is a problem in the community as well as in health care settings, where
transmission of bacteria is greatly amplified. Because multiple drug resistance is a growing
problem, physicians are now confronted with infections for which there is no effective
therapy. As a result, structurally novel antibacterials with a new mode of action have become
15 increasingly important in the treatment of bacterial infections.

Among newer antibacterial agents, oxazolidinone compounds are the most recent
synthetic class of antimicrobials. This invention provides an oxindole oxazolidinone
derivative as an inhibitor of bacterial protein synthesis for the treatment of serious infections
caused by a number of human and veterinary pathogens, including multiple resistant strains
20 of bacteria.

INFORMATION DISCLOSURE

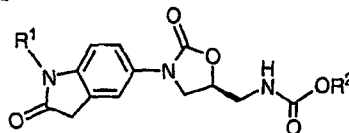
WO 2003072553 discloses N-aryl-2-oxazolidinone-5-carboxamides having
antibacterial activity useful for treating microbial infections. WO 200281470 discloses
25 oxazolidinone compounds useful for treating bacterial infections. WO 200073301 discloses
bicyclic oxazolidinone derivatives useful as antimicrobial agents. WO 200032599 discloses
oxazolidinone derivatives useful for treatment of microbial infections. WO 200029396
discloses 3-phenyl-5-aminomethyl-oxazolidinone derivatives useful as antibacterial agents.
WO 9937630 discloses oxazolidinone derivatives including combinatorial libraries. DE
30 19604223 discloses new substituted oxazolidinone compounds useful as antibacterial agents.
DE 19649095 discloses 5-(acyl-aminomethyl)-3-hetero-aryl-oxazolidinone compounds useful
as antibacterial agents. EP 694543 discloses hetero-aryl substd. oxazolidinone derivatives
useful as antibacterial agents. EP 693491 discloses 3-hetero-aryl-2-oxazolidinone derivatives
useful as antibacterial agents. EP 609905 discloses indaxolyl, benzimidazolyl, and
35 benzofrizxolyl oxazolidinone derivatives useful as antibacterial agents. US 5164510 discloses
5-Indolinylloxazolidin-2-one(s) useful as antibacterial agents. WO 04/074282 discloses

14

indolone oxazolidinones and derivatives thereof. US provisional patent application 60/599822 discloses oxazolidinones containing oxindoles as antibacterial agents.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 The present invention provides a compound of formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R^1 is C_{1-4} alkyl, optionally substituted with a fluoro atom, or R^1 is a cyclopropyl or cyclopropylmethyl; and R^2 is methyl or ethyl.

10 In another aspect, the present invention also provides:

pharmaceutical compositions which comprise a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula I,

methods for treating microbial infections in a mammal by administering to a mammal in need a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically

15 acceptable salt thereof, and

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

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

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

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.

25 Thus, for example, C_{1-6} alkyl refers to alkyl of one to seven carbon atoms, inclusive.

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 " C_{3-5} cycloalkyl" refers to a cyclic saturated monovalent hydrocarbon group of three to five carbon atoms, e.g., cyclopropyl, and the like.

30 The term "pharmaceutically acceptable carrier" means a carrier that is useful in 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 carrier" as used in
35 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. Livestock refers to animals suitable for human meat consumption. Examples include pigs, cattle, chickens, fish, turkeys, rabbits, etc. Companion animals refer to animals kept as pets such as dogs, cats, etc.

- 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.

- 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 that may be
10 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 that,
15 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.

- 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
20 "isomers". Isomers that differ in the arrangement of their atoms in space are termed "stereoisomers".

- It will be appreciated by those skilled in the art that the compound of the invention having a chiral center and may be isolated in optically active and racemic forms. It may also exhibit polymorphism. It is to be understood that the present invention encompasses any
25 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 starting materials, by chiral synthesis, or by chromatographic separation using a chiral
30 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.

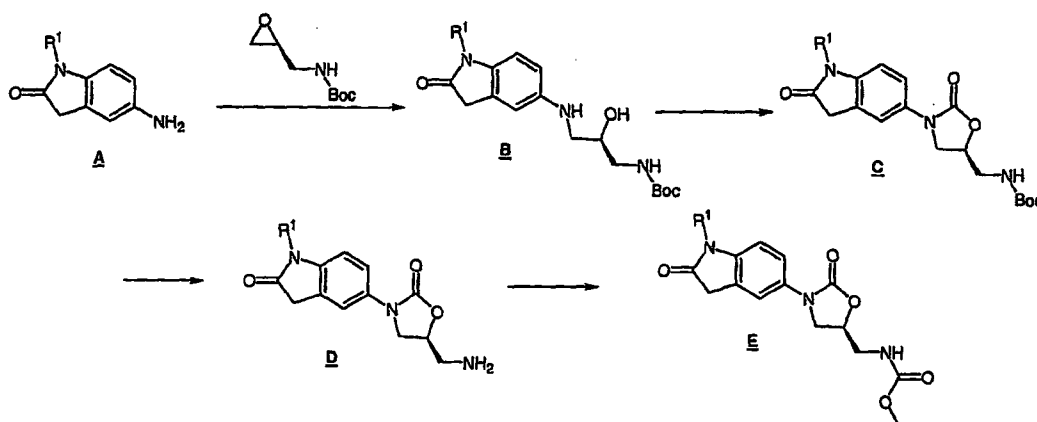
 The compound of the present invention is generally named according to the IUPAC or CAS nomenclature system.

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

10

Schemes I and II describe the preparation of the compound of the present invention. The starting materials are prepared by procedures described in these schemes or by procedures known to one of ordinary skill in the art.

Scheme I

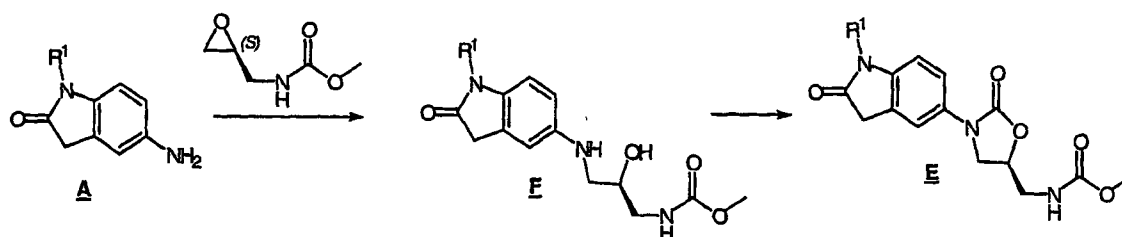


5

According to Scheme I, the N-substituted -5-amino-1,3-dihydroindol-2-one (**A**) is reacted with an appropriated substituted (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid tert-butyl ester and a Lewis acid such as lithium trifluoromethanesulfonate in a suitable solvent such as acetonitrile at a suitable temperature. (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid tert-butyl ester can be conveniently prepared following methods described in WO 02/32857 and WO02/85849. The amino alcohol (**B**) can then be ring closed using 1,1-carbonylimidazole in solvents such as acetonitrile or tetrahydrofuran at an appropriate temperature or using phosgene in a solvent such as methylene chloride or toluene at an appropriate temperature. Boc group in (**C**) can be deprotected under acid conditions (using acids such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid) in a suitable solvent such as methylene, chloride, or dioxane. The amine in (**D**) further could be converted to its methyl (or alkyl) carbamate by treating with methyl (or C₁₋₄ alkyl) chloroformate or dimethyl carbonate in the presence of suitable bases such as triethylamine or pyridine to compound (**E**).

15

Scheme II



20

In an alternate Scheme (Scheme II) compound (**A**) may be reacted with (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid methyl ester (WO 99/52855; US 6417403) as described in EP 99/00097. The amino alcohol (**F**) can then be ring closed to give oxazolidinones (**E**) using

25

17

1,1-carbonylimidazole in solvents such as acetonitrile or tetrahydrofuran at an appropriate temperature or using phosgene in a solvent such as methylene chloride or toluene at an appropriate temperature.

N-Substituted -5-amino-1,3-dihydroindol-2-one (A) intermediates may be prepared
5 using any of the synthetic procedures described in *J.A. Joule, Science of Synthesis, 2001, 10.13, 361 – 653pp*.

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

Medical and Veterinary Uses

10 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 has been discovered that, the compound of
15 the present invention has unexpectedly weak 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.

The compound of the present invention may be used for the treatment of infectious,
20 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 resistant streptococci, for example *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*; and multiple resistant Enterococci,
25 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 *Mycobacterium avium*. Other examples include Escherichia, for example *E. coli*. intercellular microbes, for example Chlamydia and
30 Rickettsiae.

Examples of infections that may be treated with the compound 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 infections, infections of the oral cavity, such as infections of the teeth, gums and mucosa, upper
35 respiratory tract infections, lower respiratory tract infections, genitourinary infections, gastrointestinal infections, gynecological infections, septicemia, bone and joint infections,

f8

skin and skin structure infections, bacterial endocarditis, burns, antibacterial prophylaxis of surgery, and antibacterial prophylaxis in immunosuppressed patients, such as patients receiving cancer chemotherapy, or organ transplant patients. Specifically, infectious diseases that may be treated with the compound of the present invention are gram-positive infections
5 such as osteomyelitis, endocarditis and diabetic foot.

Antibacterial and Monoamine Oxidase Inhibition Activities

The *in vitro* antibacterial activity of the compound 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*
10 *grow aerobically*, Approved Standard (6th ed), M7-A6, NCCLS, 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)
15 Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology* (8th ed) Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003. The antibacterial activity can be presented in the form of MIC value. The MIC value is the lowest concentration of drug, which prevented macroscopically visible growth under the conditions of the test.

Following procedure may assess monoamine oxidase inhibition activity of the
20 compound of the present invention:

MAO-A and B inhibition were analyzed by measuring the inhibition of conversion of an MAO substrate, 1-methyl-4-(1-methyl-2-pyrrolyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine, to its dihydropyridinium metabolite ($\lambda=421$ nm). The substrate concentration was equal to the K_m (64 μ M for MAO-A and 43 μ M for MAO-B). The MAO-A concentration was 0.01 mg/mL,
25 and the MAO-B concentration was 0.008 mg/mL. Each inhibitor was tested at seven concentrations. Percent inhibition at each concentration was established relative to the uninhibited control rate, and the IC_{50} and K_i values were calculated. A low K_i value indicates that the tested inhibitor possesses a tight binding ability to MAO enzyme, thus, it is a strong MAO inhibitor.

30 Results of the antibacterial and monoamine oxidase inhibition activities testing for Example 2 are shown in Table 1. The antibacterial activities are shown in Table 2.

35

Table 1

Parameters	Compound No. 1
------------	----------------

Parameters	Compound No. 1
<i>S. aureus</i> (LORSA) MIC ₉₀ (μg/mL)	4
<i>S. pneumoniae</i> (LRSA) MIC ₉₀ (μg/mL)	2
<i>E.faecalis</i> (VREF) MIC ₉₀ (μg/mL)	4
<i>E. faecium</i> (VREF) MIC ₉₀ (μg/mL)	4
MAO - A K _i (μM)	880
MAO - B K _i (μM)	57.4

Table 2
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
2	4	1	2
3	4	2	2
4	8	4	8
5	8	4	4
6	4	4	4
7	8	4	8
8	4	4	4

5

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 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

In therapeutic use for treating, or combating, bacterial infections in a mammal (i.e. human and animals), a compound 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

20

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, for example, eyes, ears including external and middle ear
5 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.

10 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,
granulation, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping, lyophilizing
15 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 compound into preparations, which can be used pharmaceutically. Proper formulation is dependent
20 upon the route of administration chosen.

For oral administration, the compound can be formulated by combining the active compound with pharmaceutically acceptable carriers well known in the art. Such carriers enable the compound of the invention to be formulated as tablets, pills, lozenges, dragees, capsules, liquids, solutions, emulsions, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for
25 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
30 melting wax, cocoa butter or powder, polymers such as polyethylene glycols and other pharmaceutically 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,
35 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 a mixture 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 compound may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, liquid polyethylene glycols, cremophor, capmul, 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 compound of this invention 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 compound may also be formulated for parenteral administration, *e.g.*, by injections, bolus injection or continuous infusion. Formulations for parenteral 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 compound of the invention may be formulated in aqueous 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, suspensions of the active compound 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, the suspension may also contain suitable stabilizers and/or agents that increase the solubility of the compound 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. For suppository administration, the compound 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.

For administration by inhalation, compound 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 compound 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 compound 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 compound for 24 hours or for up to several days.

Dosage

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. More specifically,

23

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.

5 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 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.

10 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 active component is about 200 mg to 800
15 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 insufflator or by application of a
20 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 depending on the particular
25 situation. If desired, the daily dose may also be divided into multiple doses for administration, e.g., two to four times per day.

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.

30 The compound of this invention can be prepared in accordance with one or more of the methods discussed below. All of the starting materials are either commercially available or can be prepared by procedures that would be well known to one of ordinary skill in organic chemistry. Also, in the discussion the preparations below, the following abbreviations have the following meanings. If an abbreviation is not defined, it has its
35 generally accepted meaning.

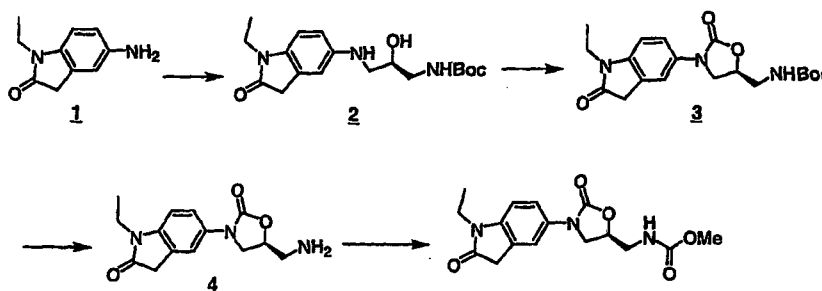
bm	=	broad multiplet
BOC	=	<i>tert</i> -butoxycarbonyl

2A

	bd	=	broad doublet
	bs	=	broad singlet
	bt	=	broad triplet
	CDI	=	carbodiimidazole
5	d	=	doublet
	dd	=	doublet of doublets
	dq	=	doublet of quartets
	dt	=	doublet of triplets
	dm	=	doublet of multiplets
10	DMF	=	dimethylformamide
	DMAP	=	dimethylaminopyridine
	DIEA	=	diisopropylethylamine
	DMSO	=	dimethyl sulfoxide
	eq.	=	equivalents
15	g	=	grams
	h	=	hours
	HPLC	=	high pressure liquid chromatography
	HATU	=	N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-yl-methylene]-N-methylmethanaminium
20			hexafluorophosphate N-oxide
	LG	=	leaving group
	m	=	multiplet
	M	=	molar
	M%	=	mole percent
25	max	=	maximum
	meq	=	milliequivalent
	mg	=	milligram
	mL	=	milliliter
	mm	=	millimeter
30	mmol	=	millimol
	q	=	quartet
	s	=	singlet
	t or tr	=	triplet
	TBS	=	tributylsilyl
35	TFA	=	trifluoroacetic acid
	THF	=	tetrahydrofuran
	TLC	=	thin layer chromatography
	p-TLC	=	preparative thin layer chromatography
	μL	=	microliter
40	N	=	normality
	MeOH	=	methanol
	DCM	=	dichloromethane
	HCl	=	hydrochloric acid
	ACN	=	acetonitrile
45	MS	=	mass spectrometry
	rt	=	room temperature
	EtOAc	=	ethyl acetate
	EtO	=	ethoxy
	Ac	=	acetate
50	NMP	=	1-methyl-2-pyrrolidinone
	μL	=	microliter
	J	=	coupling constant
	NMR	=	Nuclear magnetic resonance
	MHz	=	megahertz

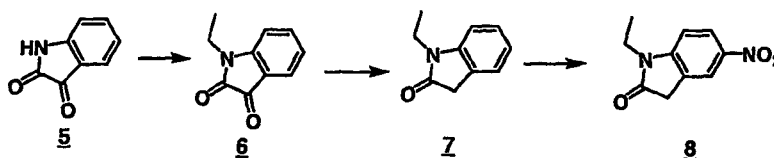
	Hz	=	hertz
	m/z	=	mass to charge ratio
	min	=	minutes
	Boc	=	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
5	CBZ	=	benzyloxycarbonyl
	DCC	=	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
	PyBop	=	benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

- 10 **Example 1** Preparation of (5*S*)-[3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester



Step 1 Preparation of 1-ethyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**8**)

- 15 **Method A**



Step 1a: Preparation of 1-ethyl-1*H*-indole-2,3-dione (**6**)

- 20 1*H*-Indole-2,3-dione (**5**, 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 product as a solid (5.95 g, 100%); HPLC r.t. 3.96 min; MS for C₁₀H₉NO₂ m/z 176.1 (M+H)⁺.

Step 1b: Preparation of 1-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**7**)

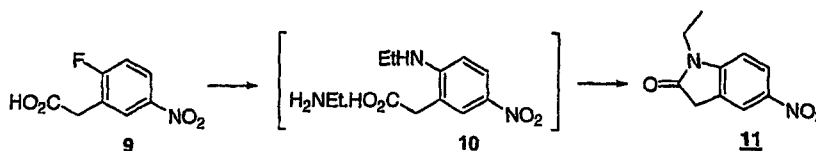
- 25 1-Ethyl-1*H*-indole-2,3-dione (**6**, 5.60 g, 31.9 mmol) is heated with neat hydrazine hydrate (20 ml) at 130 °C for 1 hour. The reaction mixture is cooled, diluted with ice water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give product as a solid (4.85 g, 94%); HPLC r.t. 4.12 min; MS for C₁₀H₁₁NO m/z 162.1 (M+H)⁺.

26

Step 1c: 1-ethyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**8**)

1-Ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**7**, 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 is filtered, washed with water, and dried under vacuum to give product as a solid (3.7 g, 72%); HPLC r.t. 4.29 min; MS for $C_{10}H_{10}N_2O_3$ m/z 207.2 ($M+H$)⁺.

Method B



Step 1a: (2-Ethylamino-5-nitro-phenyl)-acetate ethylamine salt (**10**)

A pressure reaction vessel was charged with 2-fluoro-5-nitrophenyl acetic acid (**9**) (25g, 126 mmol) and ethylamine (125 ml). The contents were sealed and stirred at 60 °C for 14h. The resulting reaction was concentrated in vacuo to afford the desired salt (42.35 g, 157 mmol, quant). ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.27 (t, 3 H), 1.32 (t, 3 H), 2.96 (q, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 8.01-8.04 (m, 2 H). MS-APCI (m/z): 225 ($M-45+1$).

Step 1b: 1-Ethyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**11**):

To the suspension of (2-ethylamino-5-nitro-phenyl)-acetate ethylamine salt (**9**) (6.762g, 25.11 mmol) in water (120 ml) hydrochloric acid solution (6 M, 15 ml) was added. Upon the addition of hydrochloric acid solution precipitate appeared in the reaction. The mixture was stirred at rmt for 18h. The resulting precipitate was filtered and washed with water to afford the desired product (5.34g, 25.90 mmol, quant.). ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 (t, 3 H), 3.61 (q, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.27 (dd, 1 H).

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



Method A

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 (**8**, 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 organic layer separated and washed with

water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give product as a solid (2.74 g, 89%); HPLC r.t. 1.86 min; MS for $C_{10}H_{12}N_2O$ m/z 177.1 ($M+H$)⁺.

Method B

- 5 1-Ethyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**11**) (5.30 g, 25.70 mmol) was dissolved in THF (100 ml) and placed in Parr shaker with Raney Nickel at 50 psi with a supply of H_2 for 16 h. The resulting solution was filtered and concentrated to afford the desired product as a solid (5.78, 32.8 mmol, quant.). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (t, 3 H), 3.44 (q, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 6.58-6.60 (m, 2 H), 6.67-6.69 (m, 1 H). MS-APCI (m/z): 177 ($M+1$).

10

Step 3: Preparation of (5*R*)-[3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**2**)

- 5-Amino-1-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**1**, 0.91g, 5.16 mmol), (*S*)-oxiranylmethyl-carbamic acid tert-butyl ester (0.893g, 5.16 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.798 g, 5.16 mmol) in acetonitrile (10 ml) are heated at 70 °C for 2 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. Final purification by flash chromatography (30% Acetone / DCM) gives pure product as a solid. (0.90 g, 50%); HPLC R.T. 3.39 min; MS for $C_{18}H_{27}N_3O_4$ m/z 350.4 ($M+H$)⁺.

20

Step 4: Preparation of (5*S*)-[3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**3**)

Method A

- Phosgene (20% solution in toluene, 0.140 ml, 1.43 mmol) is added to (5*R*)-[3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**2**, 0.05 g, 0.143 mmol) and diisopropylethylamine (0.245 ml, 1.43 mmol) in dichloromethane (2 ml) at 0 °C. The reaction is allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by PTLC (5% MeOH / DCM) to give product as a solid (0.04g, 75%); HPLC r.t. 4.48 min; MS for $C_{19}H_{25}N_3O_5$ m/z 376.3 ($M+H$)⁺.

30

Method B

- [3-(1-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5(*R*)-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**2**, 10 g, 28.6 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazole (5.8 g, 35.8 mmol) and 125 mL of CH_3CN were stirred at 55 °C for 18 h. After cooling to RT, 100 mL of 10% aq citric acid and 200 mL of CH_2Cl_2 were added and the phases were separated. The organic

35

layer was washed with 10% aq citric acid, water, brine, dried over Na₂SO₄ and conc *in vacuo* to give the title compound which was used without further purification or alternatively, was purified by column chromatography. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (m, 1H), 7.25 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.00 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J*=8.8, 7.2 Hz, 1H), 3.73 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS-APCI (*m/z*⁺): 276, 376.

Step 5: Preparation of (5*R*)-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-ethyl-1,3-dihydro-indole-2-one (4)

10 Method A

(5*S*)-[3-(1-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (3, 0.25 g, 0.665 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (4 ml) for 30 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and the product isolated as the TFA salt (0.257 g, 99%); HPLC r.t. 2.68 min; MS for C₁₄H₁₇N₃O₃ *m/z* 276.2 (M+H)⁺.

15 Method B

A solution of 4 M HCl in dioxane (100 mL) was added dropwise to a solution of 3-(1-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5(*S*)-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (3, 4.44 g, 11.8 mmol), 25 mL of THF, and 0.1 mL of anisole. The resultant mixture was stirred overnight at RT. Ether was added dropwise, resulting in the formation of a solid. Under reduced pressure, the mixture was concentrated to approx. one-third of its original volume. The solid was collected via filtration, rinsed with ether, and dried under vacuum to give the title compound, which was used without further purification. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.31 (br s, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.17 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J*=9.2, 6.8 Hz, 1H), 3.69 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS-APCI (*m/z*⁺): 276, 317 (M+CH₃CN).

Step 6: Preparation of (5*S*)-[3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester

30

Method A

Methyl chloroformate (0.026 ml, 0.33 mmol) is added dropwise to (5*R*)-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-ethyl-1,3-dihydro-indole-2-one (4, 0.065 g, 0.167 mmol) and diisopropylethylamine (0.114 ml, 0.668 mmol) in dichloromethane (3 ml) at 0°C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water, citric acid and

9

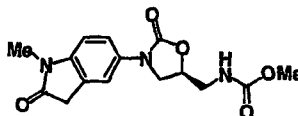
brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by PTLC (5% MeOH/DCM) to give product as a solid (0.04g, 72 %); HPLC r.t. 3.597 min.

Method B

5-(5(*S*)-Aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

- 5 hydrochloride (**4**, 3.7 g, 11.8 mmol), 50 mL of THF, 25 mL of water, sodium bicarbonate (3.0 g, 35.5 mmol) and methyl chloroformate (1.4 mL, 17.7 mmol) were stirred at RT for 2 h. The reaction mixture was diluted with 100 mL of CH_2Cl_2 and the phases were separated. The organic layer was washed with 3x100 mL of water, brine, dried over Na_2SO_4 , and conc *in vacuo* to give the title compound, which was recrystallized from isopropanol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (m, 1H), 7.26 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 5.11 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.03 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.82-3.49 (m, 10H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.53 (m, 2H), 7.32 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.09 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=9.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.68 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). MS-APCI (m/z): 276, 334.

Example 2 Preparation of (*S*)-[3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester



- 20 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 yellowish brown solid. HPLC r.t. 3.69 min; MS for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ m/z 148.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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 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 water, and dried under a vacuum to give the title compound as a brown solid. HPLC r.t. 3.97 min; MS for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ m/z 193.9($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

30

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
5 dichloromethane (200 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. 1.06 min; MS for $C_9H_{10}N_2O$ m/z 163.2(M+H)⁺.

Step 4: Preparation of (R)-[2-hydroxy-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester
10

5-Amino-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.20 g, 7.40 mmol), (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.28 g, 7.40 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (1.14 g, 7.398 mmol) in acetonitrile (10 ml) are heated at 70 °C for 1 hour. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and
15 evaporated. The residue is purified by flash column chromatography (70% EtOAc/Hexane) to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 3.20 min; MS for $C_{17}H_{25}N_3O_4$ m/z 336.4(M+H)⁺.

Step 5: Preparation of (S)-[3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester
20

(R)-[2-Hydroxy-3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-propyl]-carbamic acid *tert*.butyl ester (Step 1, 0.10 g, 0.298 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (0.053 g, 0.327 mmol) in acetonitrile (3 ml) is stirred and heated at 60 °C for 2 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4)
25 and evaporated. The residue was purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 4.24 min; MS for $C_{18}H_{23}N_3O_5$ m/z 362.3(M+H)⁺.

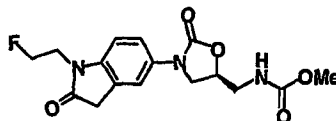
Step 6: Preparation of (R)-(5-aminomethyl-2-oxo -oxazolidin-3-yl)-1-methyl-1,3-dihydro-indole-2-one

(S)-[3-(1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 2, 0.20 g, 0.553 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (3 ml) for 30 minutes at room temperature. The reaction is evaporated to give the title compound as the TFA salt. HPLC r.t. 2.46 min; MS for $C_{13}H_{15}N_3O_3$ m/z 262.2(M+H)⁺.
30

Step 7: Preaparation of (S)-[3-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester
35

- Methyl chloroformate (0.0256 ml, 0.332 mmol) is added to (*R*)-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-methyl-1,3-dihydro-indole-2-one (Preparation 1, 0.062 g, 0.166 mmol) and diisopropylethylamine (0.172 ml, 0.996 mmol) in dichloromethane (5 ml) at 0 °C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at room temperature.
- 5 The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water, citric acid and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.351 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.59 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 6.3, 9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.21 (s, 3H); MS for C₁₅H₁₇N₃O₅ m/z 320 (M+H)⁺.
- 10

Example 3 Preparation of (*S*)-{3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid methyl ester



- 15 Step 1: Preparation of (*R*)-{3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester
- 5-Amino-1-(2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (1.00 g, 5.15 mmol), (*S*)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.894 g, 5.15 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.793 g, 5.15 mmol) in acetonitrile (10 ml) are heated at 90 °C for
- 20 1 hour. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. Final purification by flash chromatography (70% ethyl acetate/hexane) gives the title compound as a light yellow-brown solid. HPLC r.t. 3.28 min; MS for C₁₈H₂₆FN₃O₄ m/z 368.3 (M+H)⁺.
- 25 Step 2: Preparation of (*S*)-{3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester
- Phosgene (20% solution in toluene, 0.532 ml, 5.44 mmol) is added to (*R*)-{3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 1, 0.20 g, 0.544 mmol) and triethylamine (0.378 ml, 2.72 mmol) in
- 30 dichloromethane (5 ml) at 0 °C and stirred for 30 minutes. The mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 4.37 min; MS for C₁₉H₂₄FN₃O₅ m/z 394.1 (M+H)⁺.

32

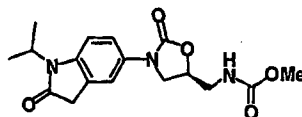
Step 3: Preparation of (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-(2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one

(S)-{3-[1-(2-Fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 2, 0.110 g, 0.280 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (3 ml) for 15 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and the title compound isolated as the TFA salt. HPLC r.t. 2.61 min; MS for C₁₄H₁₆FN₃O₃ m/z 294.0 (M+H)⁺.

Step 4: Preparation of (S)-{3-[1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid methyl ester

Methyl chloroformate (0.033 ml, 0.42 mmol) is added dropwise to (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-(2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (0.114 g, 0.279 mmol) and diisopropylethylamine (0.194 ml, 1.12 mmol) in dichloromethane (4 ml) at 0°C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as an off-white solid. HPLC r.t. 3.45 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.63 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.74 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 6.6, 9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.50-3.64 (m, 2H); MS for C₁₆H₁₈FN₃O₅ m/z 352.1 (M+H)⁺.

Example 4 Preparation of (S)-{3-[1-(isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester



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

1H-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 C₁₁H₁₁NO₂ m/z 190.1 (M+H)⁺.

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

23

1-Isopropyl-1*H*-indole-2,3-dione (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 C₁₁H₁₃NO m/z 176.1(M+H)⁺.

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

1-Isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (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 C₁₁H₁₂N₂O₃ m/z 219.0 (M-H)⁻.

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

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 (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)⁺.

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

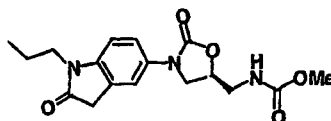
5-Amino-1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.00 g, 5.25 mmol), methyl (2*R*)-glycidate (0.536 g, 5.25 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.81 g, 5.25 mmol) in acetonitrile (10 ml) are heated at 70 °C for 3 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by flash chromatography (70% EtOAc/Hexane) to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 2.95 min; MS for C₁₅H₂₀N₂O₄ m/z 293.0(M+H)⁺.

Step 6: Preparation of (*S*)-[3-(1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester

Methyl chloroformate (0.029 ml, 0.371 mmol) is added dropwise to (*R*)-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-isopropyl-1,3-dihydro-indole-2-one (0.075 g, 0.185 mmol) and diisopropylethylamine (0.126 ml, 0.74 mmol) in dichloromethane (3 ml) was

added at 0 °C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm to room temperature. The mixture is diluted with dichloromethane, washed with water, citric acid and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.905 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.55 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 6.6, 9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); MS for C₁₇H₂₁N₃O₅ *m/z* 348 (M+H)⁺.

Example 5 Preparation of (*S*)-[2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester



Step 1: Preparation of (*R*)-[2-hydroxy-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

5-Amino-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.530 g, 2.78 mmol), (*S*)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.483 g, 2.78 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.428 g, 2.78 mmol) in acetonitrile (7 ml) are heated at 90 °C for 1 hour. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. Final purification by flash chromatography (70% ethyl acetate/hexane) gives pure the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 3.66 min; MS for C₁₉H₂₉N₃O₄ *m/z* 364 (M+H)⁺.

Step 2: Preparation of (*S*)-[2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

Phosgene (20% solution in toluene, 0.978 ml, 10.0 mmol) is added to (*R*)-[2-hydroxy-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 1, 0.520 g, 1.43 mmol) and triethylamine (0.998 ml, 7.15 mmol) in dichloromethane (10 ml) at 0 °C and stirred for 30 minutes. The mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 4.88 min; MS for C₂₀H₂₇N₃O₅ *m/z* 390 (M+H)⁺.

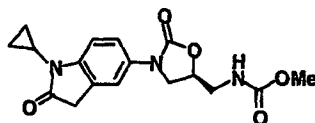
Step 3: Preparation of (*R*)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one

(*S*)-[2-Oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 2, 0.220 g, 0.564 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (4 ml) for 15 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and the title compound isolated as the TFA salt. HPLC r.t. 3.05 min; MS for C₁₅H₁₉N₃O₃ m/z 290.2 (M+H)⁺.

Step 4: Preparation of (*S*)-[2-oxo-3-(2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester

Methyl chloroformate (0.053 ml, 0.669 mmol) is added dropwise to (*R*)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.180 g, 0.446 mmol) and diisopropylethylamine (0.326 ml, 1.78 mmol) in dichloromethane (4 ml) at 0 °C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as an off-white solid. HPLC r.t. 3.97 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.56 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 6.6, 9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.49-3.67 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS for C₁₇H₂₁N₃O₅ m/z 348.3 (M+H)⁺.

Example 6 Preparation of (*S*)-[3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester



Step 1: Preparation of (*R*)-[3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

5-Amino-1-cyclopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (1.30 g, 6.90 mmol), (*S*)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.20 g, 6.90 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (1.06 g, 6.90 mmol) in acetonitrile (10 ml) are heated at 90 °C for 3 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. Final purification by flash chromatography (70% ethyl acetate/hexane) gives pure the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 3.48 min; MS for C₁₉H₂₇N₃O₄ m/z 362.3 (M+H)⁺.

Step 2: Preparation of (*S*)-[3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

mb

Phosgene (20% solution in toluene, 1.95 ml, 19.9 mmol) is added to (R)-[3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 1, 0.720 g, 1.99 mmol) and triethylamine (1.38 ml, 9.96 mmol) in dichloromethane (10 ml) at 0 °C and stirred for 30 minutes. The mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by flash column chromatography (70% ethyl acetate/hexane) to give the title compound as an off-white solid. HPLC r.t. 4.63 min; MS for C₂₀H₂₅N₃O₅ m/z 388.2 (M+H)⁺.

Step 3: Preparation of (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-cyclopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one

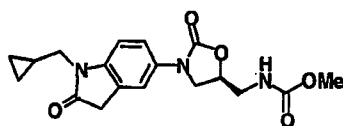
(S)-[3-(1-Cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 2, 0.240 g, 0.619 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (4 ml) for 15 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and the title compound isolated as the TFA salt. HPLC r.t. 2.81 min; MS for C₁₅H₁₇N₃O₃ m/z 288.1 (M+H)⁺.

Step 4: Preparation of (S)-[3-(1-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester

Methyl chloroformate (0.043 ml, 0.559 mmol) is added dropwise to (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-cyclopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.150 g, 0.373 mmol) and diisopropylethylamine (0.273 ml, 1.49 mmol) in dichloromethane (3 ml) at 0°C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLC (10% MeOH/DCM) to give the title compound as an off-white solid. HPLC r.t. 3.67 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.54 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 6.6, 9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.89 (m, 2H); MS for C₁₇H₁₉N₃O₅ m/z 346.2 (M+H)⁺.

30

Example 7 Preparation of (S)-[3-(1-cyclopropylmethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester 26, line



Step 1: Preparation of (R)-[3-(1-cyclopropylmethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

mX

5-Amino-1-cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.400 g, 1.98 mmol), (*S*)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.344 g, 1.98 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.304 g, 1.98 mmol) in acetonitrile (5 ml) are heated at 90 °C for 4 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. Final purification by flash chromatography (70% ethyl acetate/hexane) gives the title compound as a light brown foamy solid. HPLC r.t. 3.76 min; MS for C₂₀H₂₉N₃O₄ m/z 376.3 (M+H)⁺.

Step 2: Preparation of (*S*)-[3-(1-cyclopropylmethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

Phosgene (20% solution in toluene, 0.728 ml, 7.45 mmol) is added to (*R*)-[3-(1-Cyclopropylmethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 1, 0.280 g, 0.745 mmol) and triethylamine (0.520 ml, 3.73 mmol) in dichloromethane (5 ml) at 0 °C. The reaction is allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hours. The mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the title compound suitable for use directly in the next step. HPLC r.t. 5.01 min; MS for C₂₁H₂₇N₃O₅ m/z 402 (M+H)⁺.

Step 3: Preparation of (*R*)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-indol-2-one

(*S*)-[3-(1-Cyclopropylmethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 2, 0.210 g, 0.523 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (4 ml) for 30 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and the title compound isolated as the TFA salt. HPLC r.t. 3.21 min; MS for C₁₆H₁₉N₃O₃ m/z 302.1 (M+H)⁺.

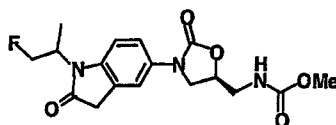
Step 4: Preparation of (*S*)-[3-(1-cyclopropylmethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester

Methyl chloroformate (0.044 ml, 0.560 mmol) is added dropwise to (*R*)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (Example 59, Step 3, 0.155 g, 0.373 mmol) and diisopropylethylamine (0.273 ml, 1.49 mmol) in dichloromethane (4 ml) at 0 °C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLC (5% MeOH/DCM) to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 4.10 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.57 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

23

5.14 (t, 1H), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.05 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.81 (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, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.39 (m, 2H); MS for $C_{18}H_{21}N_3O_5$ m/z 360.2 (M+H)⁺.

- 5 **Example 8** Preparation of (S)-{3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid methyl ester



- Step 1: Preparation of (R)-{3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester
- 10 5-Amino-1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (0.370 g, 1.77 mmol), (S)-oxiranymethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.308 g, 1.77 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.271 g, 1.77 mmol) in acetonitrile (5 ml) are heated at 90 °C for 3 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine,
- 15 dried (Na_2SO_4) and evaporated. Final purification by PTLC (5% methanol/dichloromethane) gives the title compound as an off-white solid. HPLC r.t. 3.59 min; MS for $C_{19}H_{28}FN_3O_4$ m/z 382.3 (M+H)⁺.

- Step 2: Preparation of (S)-{3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester
- 20 Phosgene (20% solution in toluene, 0.635 ml, 6.48 mmol) is added to (R)-{3-[1-(2-Fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 1, 0.330 g, 0.865 mmol) and triethylamine (0.600 ml, 4.32 mmol) in dichloromethane (5 ml) at 0 °C. The reaction is allowed to warm to room temperature and
- 25 stirred for 1 hours. The mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated to give the title compound suitable for use directly in the next step. HPLC r.t. 4.78 min; MS for $C_{20}H_{26}FN_3O_5$ m/z 408.1 (M+H)⁺.

- Step 3: Preparation of (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
- 30 (S)-{3-[1-(2-Fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 2, 0.250 g, 0.614 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (4 ml) for 30 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and the title compound isolated as the TFA salt. HPLC r.t. 2.95 min; MS for $C_{15}H_{18}FN_3O_3$
- 35 m/z 308.0 (M+H)⁺.

Step 4: Preparation of (*S*)-{3-[1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid methyl ester

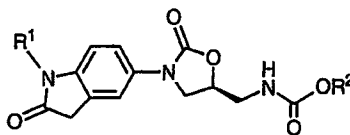
Methyl chloroformate (0.024 ml, 0.313 mmol) is added dropwise to (*R*)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-(2-fluoro-1-methyl-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (Example 63, Step 3, 0.088 g, 0.208 mmol) and diisopropylethylamine (0.153 ml, 0.835 mmol) in dichloromethane (3 ml) at 0°C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLC (5% MeOH/DCM) to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 3.85 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.59 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.52-4.77 (m, 3H), 4.04 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 6.6, 9 Hz, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.49-3.69 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS for C₁₇H₂₀FN₃O₅ *m/z* 366.1 (M+H)⁺.

90

CLAIMS

We Claim:

1. A compound of formula I



I

- or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R¹ is C₁₋₄alkyl, optionally substituted with a fluoro atom, or R¹ is a cyclopropyl or cyclopropylmethyl; and R² is methyl or ethyl.
2. A compound of claim 1 wherein R² is methyl.
3. A compound of claim 2 wherein R¹ is ethyl.
4. A compound of claim 2 wherein R¹ is methyl, fluoroethyl, isopropyl, propyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, or 2-fluoro-1-methyl-ethyl.
5. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.
6. A method for treating bacteria infections comprising administering to a mammal being treated a pharmaceutically effective amount of the compound of claim 1.
7. The method of claim 6 wherein the compound of claim 1 is administered orally.
8. The method of claim 6 wherein the compound of claim 1 is administered parenterally, topically, rectally, or intranasally.
9. The method of claim 6 wherein said compound is administered in an amount of from about 0.1 to about 100 mg/kg of body weight/day.
10. The method of claim 6 wherein said compound is administered in an amount of from about 1 to about 50 mg/kg of body weight/day.
11. The bacteria infection of claim 6 which is ear infections, eye infections, respiratory tract infections, skin and skin structure infections, bacterial endocarditis, osteomyelitis, endocarditis or diabetic foot.

A1

12. The bacteria infection of claim 6 which is caused by gram-positive bacteria, gram negative bacteria, anaerobic organisms, and acid-fast organisms.
- 5 13. The bacteria infection of claim 6 which is caused by bacteria comprising staphylococci, streptococci, Enterococci, Haemophilus, Moraxella, bacteroides, clostridia, Mycobacteria, or Chlamydia.
- 10 14. The bacteria of claim 13 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 avium*.
- 15 15. The bacteria infections of claim 3 wherein infections is caused by multi-drug resistant *S. aureus*.
16. A compound of claim 1 which is (5*S*)-[3-(1-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester.
- 20 17. The compound of claim 16 wherein said compound is substantially free of its opposite enantiomer.
18. The compound of claim 16 wherein said compound is in at least 90% enantiomeric excess.

UNA OXINDOLOXAZOLIDINONA COMO AGENTE ANTIBACTERIANO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un derivado de oxindoloxazolidinona, a su uso como agente antibacteriano, a composiciones farmacéuticas que contienen este compuesto y a métodos para su preparación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La resistencia antibacteriana es un problema mundial, clínico y de salud pública que ha surgido con alarmante rapidez en estos últimos años e indudablemente se incrementará en el futuro cercano. La resistencia es un problema en la comunidad así como en las instalaciones de asistencia sanitaria, donde se amplifica enormemente la transmisión de bacterias. Debido a que la resistencia a fármacos múltiples es un problema creciente, los médicos se enfrentan ahora con infecciones para las que no hay tratamiento eficaz. Como resultado, los antibacterianos estructuralmente nuevos con un nuevo modo de acción han llegado a ser cada vez más importantes en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Entre los agentes antibacterianos más nuevos, los compuestos de oxazolidinona son la clase de antimicrobianos sintéticos más recientes. Esta invención proporciona un derivado de oxindoloxazolidinona como inhibidor de la síntesis de proteínas bacterianas para el tratamiento de infecciones importantes causadas por una serie de patógenos humanos y veterinarios, incluyendo múltiples cepas de bacterias, resistentes.

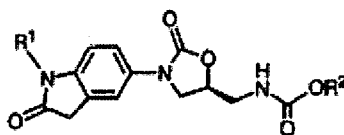
DESCRIPCION DE LA INFORMACION

En la patente internacional WO 2003072553 se describen N-aril-2-oxazolidinon-5-carboxamidas con actividad antibacteriana útiles para tratar infecciones microbianas. En la patente internacional WO 200281470 se describen compuestos de oxazolidinona útiles para tratar infecciones bacterianas. En la patente internacional WO 200073301 se describen derivados de oxazolidinona bicíclicos, útiles como agentes antimicrobianos. En la patente internacional WO 200032599 se describen derivados de oxazolidinona útiles para el tratamiento de infecciones microbianas. En la patente internacional WO 200029396 se describen derivados de 3-fenil-5-aminometil-oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos. En la patente internacional WO 9937630 se describen derivados de oxazolidinona, incluyendo bibliotecas combinatorias. En la patente alemana DE 19.604.223 se describen nuevos compuestos de oxazolidinona sustituidos, útiles como agentes antibacterianos. En la patente alemana DE 19.649.095 se describen compuestos de 5-(acil-aminometil)-3-

hetero-aril-oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos. En la patente europea EP 694.543 se describen derivados hetero-arilsustituídos de oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos. En la patente europea EP 693.491 se describen derivados de 3-hetero-aril-2-oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos. En la patente europea EP 609.905 se describen: derivados de indaxolil, benzimidazolil y benzofrizxoliloxazolidinona útiles como agentes antibacterianos. En la patente de EE.UU. 5.164.510 se describe(n) 5-Indolinilioxazolidin-2-ona(s) útil(es) como agente(s) antibacteriano(s). En la patente internacional WO 04/074282 se describen indolonoxazolidinonas y derivados de las mismas. En la solicitud de patente provisional de EE.UU. 60/599.822 se describen oxazolidinonas que contienen oxindoles como agentes antibacterianos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o R¹ es un ciclopropilo o ciclopropilmetilo y R² es metilo o etilo.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona:

composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I,

métodos para tratar infecciones microbianas en un mamífero por administración a un mamífero con necesidad de una cantidad terapéuticamente eficaz 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.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se indique de otro modo, las siguientes terminologías usadas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

94

El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburos se indica por un prefijo que designa el número mínimo y el máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo C_{i-j} indica un resto de átomos de carbono del número entero "i" al número entero "j", ambos inclusive. Así, por ejemplo, alquilo C_{1-6} se refiere a alquilo de uno a siete átomos de carbono, inclusive.

La terminología alquilo se refiere a grupos tanto lineales como ramificados, pero la referencia a un radical individual tal como "propilo" sólo incluye el radical de cadena lineal, haciéndose referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo".

La terminología "cicloalquilo C_{3-5} " se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, cíclico, de tres a cinco átomos de carbono, por ej., ciclopropilo y similares.

La terminología "portador farmacéuticamente aceptable" significa un portador que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo no deseable e incluye un portador que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano. "Un portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de tales portadores.

La terminología "mamífero" se refiere a seres humanos o animales de sangre caliente, incluyendo ganado y animales de compañía. "Ganado" se refiere a animales adecuados para el consumo de carne por los seres humanos. Los ejemplos incluyen: cerdos, ganado vacuno, pollos, pescado, pavos, conejos, etc. Animales de compañía se refiere a animales mantenidos como mascotas tales como perros, gatos, etc.

La terminología "opcional" u "opcionalmente" significa que el hecho o la circunstancia descritos con posterioridad pueden tener lugar, pero no es necesario que tengan lugar y que la descripción incluye casos donde tiene lugar el hecho o la circunstancia y casos en que no tiene lugar.

La terminología "que trata" o "tratamiento" de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir, producir que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no padece ni muestra síntomas de la enfermedad, (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, causar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

2/5

La terminología "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su importancia y la edad, el peso, etc., del mamífero que se tiene que tratar.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

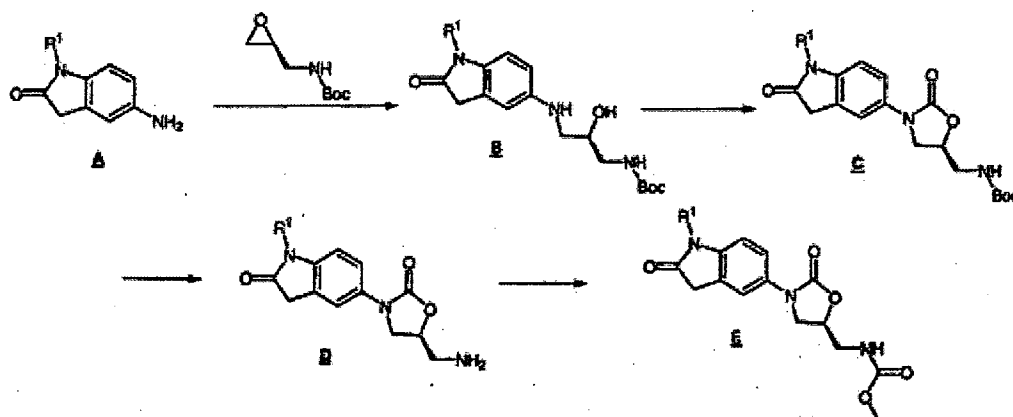
Se apreciará por los expertos en la materia que el compuesto de la invención con un centro quiral y se puede aislar en las formas ópticamente activas y racémicas. También puede presentar polimorfismo. Se tiene que entender que la presente invención incluye cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautómera o estereoisómera o mezcla de la misma, de un compuesto de la invención, que posee las propiedades útiles descritas en la presente memoria, siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar actividad antivírica usando los ensayos clásicos descritos en la presente memoria o usando otros ensayos similares que son bien conocidos en la técnica.

El compuesto de la presente invención se nombra generalmente de acuerdo con el sistema de nomenclatura IUPAC o CAS.

Se pueden usar abreviaturas, que son bien conocidas para un experto común en la materia (por ej., "Ph" para fenilo, "Me" para metilo, "Et" para etilo, "h" para una hora u horas y "ta" para temperatura ambiente).

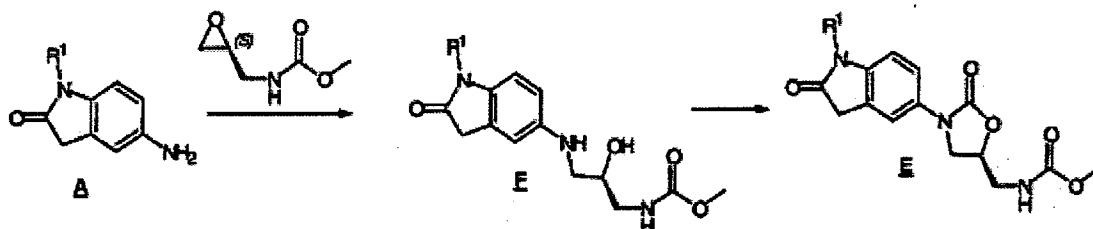
Los esquemas I y II describen la preparación del compuesto de la presente invención. Los materiales de partida se preparan por procedimientos descritos en estos esquemas o por procedimientos conocidos para un experto común en la materia.

Esquema I



De acuerdo con el Esquema I, se hace reaccionar la 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona N-sustituida (**A**) con un éster terc-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico sustituido, apropiado y un ácido de Lewis tal como trifluorometanosulfonato de litio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura adecuada. Se puede preparar convenientemente éster terc-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico siguiendo los métodos descritos en la patente internacional WO 02/32857 y la patente internacional W002/85849. El aminoalcohol (**B**) puede entonces ser anillo unido usando 1,1-carbonilimidazol en disolventes tales como acetonitrilo o tetrahidrofurano a una temperatura apropiada o usando fosgeno en un disolvente tal como cloruro de metileno o tolueno a una temperatura apropiada. El grupo Boc en (**C**) puede estar desprotegido bajo condiciones ácidas (usando ácidos tales como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico) en un disolvente adecuado tal como: metileno, cloruro o dioxano. La amina en (**D**) se puede convertir además en su carbamato de metilo (o alquilo) por tratamiento con cloroformiato de metilo (o alquilo C₁₋₄) o carbonato de dimetilo en presencia de bases adecuadas tales como trietilamina o piridina al compuesto (**E**).

Esquema II



20

En un Esquema alternativo (Esquema II) se puede hacer reaccionar compuesto (**A**) con éster metílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (patente internacional WO 99/52855; patente de EE.UU. 6.417.403), como se describe en la patente europea EP 99/00097. El aminoalcohol (**E**) puede ser entonces anillo cerrado para dar

oxazolidinonas (**E**) usando 1,1-carbonilimidazol en disolventes tales como acetonitrilo o tetrahidrofurano a una temperatura apropiada o usar fosgeno en un disolvente tal como cloruro de metileno o tolueno a una temperatura apropiada.

Se pueden preparar compuestos intermedios de 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona
5 N-sustituída (**A**) usando cualquiera de los procedimientos sintéticos descritos en *J.A. Joule, Science of Synthesis, 2.001, 10.13, págs. 361 - 653*.

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

Usos Médicos y Veterinarios

10 Se sabe que como una clase de compuestos químicos, las oxazolidinonas presentan genéricamente monoamino oxidasa (MAO), la enzima responsable de la prevención de la elevación de la tensión arterial aguda por la amina endógena y dietética, tiramina. De acuerdo con esto, hay una demanda para descubrir antibióticos de oxazolidinona, que posean mínima actividad inhibidora de la MAO para disminuir el
15 riesgo de potenciales interacciones fármaco-fármaco. Se ha descubierto que, el compuesto de la presente invención presenta actividad inhibidora de la MAO inesperadamente débil, que indica que posee la capacidad de minimizar o eliminar potenciales interacciones fármaco-fármaco puesto que la fuerte inhibición de la monoamina oxidasa puede dar como resultado proporciones modificadas de
20 eliminación para otros compuestos normalmente metabolizados por ella, incluyendo diversos productos farmacéuticos.

El compuesto de la presente invención se puede usar para el tratamiento de infecciones por bacterias Grampositivas, infecciosas, causadas por una variedad de organismos bacterianos, incluyendo los que requieren tratamiento prolongado (>28
25 días).

Los ejemplos de los organismos bacterianos incluyen bacterias grampositivas tales como: estafilococos resistentes, múltiples, por ejemplo *S. aureus* y *S. epidermidis*; estreptococos resistentes, múltiples, por ejemplo *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* y enterococos resistentes, múltiples, por ejemplo *E. faecalis*; bacterias
30 aerobias gramnegativas tales como *Haemophilus*, por ejemplo *H. influenzae* y *Moraxella*, por ejemplo *M. catarrhalis*; así como organismos anaerobios tales como especies bacteroides y clostridios y organismos acidorresistentes tales como Micobacterias, por ejemplo *M. tuberculosis* y/o *Mycobacterium avium*. Otros ejemplos incluyen *Escherichia*, por ejemplo microbios intercelulares *E. coli.*, por ejemplo
35 *Clamidia* y *Rickettsiae*.

WB

Los ejemplos de infecciones que se pueden tratar con el compuesto de la presente invención incluyen infecciones del sistema nervioso central, otitis externa, infecciones del oído medio tales como otitis media aguda, infecciones de los senos craneales, infecciones de los ojos, infecciones de la fosa nasal tales como infecciones de los dientes, gomas y mucosa, rinofaringitis, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones de los huesos y las articulaciones, infecciones cutáneas y de la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de la cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunodeprimidos tales como pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer o pacientes de trasplante de órganos. Específicamente, las enfermedades infecciosas que se pueden tratar con el compuesto de la presente invención son infecciones grampositivas tales como: osteomielitis, endocarditis y pie diabético.

Actividades Antibacteriana y de Inhibición de la Monoamina Oxidasa

La actividad antibacteriana *in vitro* del compuesto de la presente invención se puede evaluar por los siguientes procedimientos recomendados en: (1) National Committee for Clinical Laboratory Standards (En. 2.003), *Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically*, Patrón Homologado (6^a ed), M7-A6, NCCLS, Wayne, PA; (2) National Committee for Clinical Laboratory Standards (Mar. 2.001), *Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria*, Patrón Homologado (5^a ed), M11-A4, NCCLS, Wayne, PA; (3) National Committee for Clinical Laboratory Standards (En. 2.003), *tablas complementarias de ensayo MIC*, M100-S13 (para uso con M7-A6), NCCLS, Wayne, PA y 4) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology* (8^a ed) Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2.003. La actividad antibacteriana se puede presentar en la forma de valor MIC. El valor MIC es la concentración de fármaco más baja, que previene el crecimiento macroscópicamente visible bajo las condiciones del ensayo.

El siguiente procedimiento puede evaluar la actividad de inhibición de la monoamina oxidasa del compuesto de la presente invención:

Se analizó la inhibición de MAO-A y B por la medición de la inhibición de la conversión de un sustrato de MAO, 1-metil-4-(1-metil-2-pirril)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, en su metabolito de dihidropiridinio ($\lambda=421$ nm). La concentración de sustrato fue igual al K_m (64 μ M para MAO-A y 43 μ M para MAO-B). La concentración de MAO-A fue 0,01 mg/ml y la concentración de MAO-B fue 0,008 mg/ml. Cada inhibidor se ensayó a siete concentraciones. Se estableció el porcentaje de inhibición

de cada concentración en relación con la proporción de control no inhibida y se calcularon los valores de IC_{50} y K_i . Un valor bajo de K_i indica que el inhibidor ensayado posee una estrecha capacidad de unión a enzima MAO, así, es un fuerte inhibidor de MAO.

- 5 Los resultados de las actividades antibacteriana y de inhibición de la monoamina oxidasa que se ensayan para el Ejemplo 2 se muestran en la Tabla 1. Las actividades antibacterianas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1

Parámetros	Compuesto No. 1
MIC ₉₀ de <i>S. aureus</i> (LORSA) (µg/ml)	4
MIC ₉₀ de <i>S. pneumoniae</i> (LRSA) (µg/ml)	2
MIC ₉₀ de <i>E. faecalis</i> (VREF) (µg/ml)	4
MIC ₉₀ de <i>E. faecium</i> (VREF) (µg/ml)	4
K _i de MAO - A (µM)	880
K _i de MAO - B (µM)	57,4

10

Tabla 2

Resultados de MIC₉₀ de actividad antibacteriana *in vitro* (µg/ml)

Ejemplo N°	<i>S. aureus</i> UC-76 SA-1	<i>S. pneumoniae</i> SV 1 SP-3	<i>E. faecalis</i> MGH-2 EF 1-1
2	4	1	2
3	4	2	2
4	8	4	8
5	8	4	4
6	4	4	4
7	8	4	8
8	4	4	4

Sales Farmacéuticas

- El compuesto de fórmula I se puede usar en su forma natural o como sal. En casos donde se desea formar una sal ácida o básica, no tóxica, estable, puede ser apropiada la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen sales inorgánicas tales como sales de: hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, nitrato, bicarbonato, carbonato y sales orgánicas tales como: tosilato,
- 15

metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, etoglutarato y glicerofosfato.

Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos clásicos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado produciendo un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden preparar sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalino-térreo (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Vías de administración

En uso terapéutico para tratar o combatir infecciones bacterianas en un mamífero (por ej., seres humanos y animales), se puede administrar un compuesto de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas por vía bucal, por vía parenteral, por vía tópica, por vía rectal, por vía transmucosal o por vía intestinal.

Las administraciones parenterales incluyen inyecciones indirectas para generar un efecto sistémico o inyecciones directas al área aquejada. Los ejemplos de administraciones parenterales son técnicas de inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intradérmicas, intratecales, intraoculares, intranasales, intraventriculares o de infusiones intravenosas.

Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de áreas infecciosas u órganos fácilmente accesibles por aplicación local, por ejemplo, ojos, oídos incluyendo otitis externa y media, vaginal, herida abierta, cutáneas incluyendo la piel superficial y las estructuras dérmicas debajo u otra vía intestinal inferior. También incluye distribución transdérmica para generar un efecto sistémico.

La administración rectal incluye la forma de supositorios.

La administración transmucosal incluye aplicaciones nasales de aerosol o por inhalación.

Las vías de administración preferidas son oral y parenteral.

Composición/Formulación

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ej., por medio de procedimientos convencionales de mezclamiento, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulamiento, inclusión, liofilización o secado por pulverización.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de manera convencional usando uno o más portadores

fisiológicamente aceptables, comprendiendo excipientes y coadyuvantes que faciliten la elaboración del compuesto activo en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida.

5 Para administración oral, el compuesto se puede formular por combinación del compuesto activo con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que se formule el compuesto de la invención como: comprimidos, píldoras, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, soluciones, emulsiones, geles, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones y similares, para digestión oral
10 por un paciente. Un portador puede ser al menos una sustancia que también puede funcionar como un: diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglutinante, agente de disgregación de comprimidos y agentes de encapsulación. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa,
15 sacarosa, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, almidones, gelatina, materiales celulósicos, cera de baja fusión, manteca o polvo de cacao, polímeros tales como polietilenglicoles y otros materiales farmacéuticamente aceptables.

 Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar que pueden contener
20 opcionalmente: goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, adecuados. Se pueden añadir materias colorantes o pigmentos a los comprimidos o los recubrimientos de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes asociaciones de dosis de compuestos activos.

25 Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar por vía bucal, incluyen cápsulas de ajuste suave hechas de gelatina, así como cápsulas cerradas, suaves, hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste suave pueden contener los ingredientes activos en una mezcla con una carga tal como lactosa, un aglutinante tal como almidón y/o un lubricante tal como talco o
30 estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, el compuesto activo se puede disolver o suspender en líquidos adecuados tales como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, cremophor, capmul, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga. Se pueden añadir estabilizantes en estas formulaciones, también.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, se pueden proporcionar soluciones del compuesto de esta invención disueltos en sistemas de agua y agua-propilenglicol y agua-polietilenglicol, que opcionalmente contienen agentes colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes, convencionales, adecuados.

El compuesto también se puede formular para administración parenteral, por ej., por inyecciones, inyección intravenosa rápida o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para administración parenteral se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, por ej., en ampollas o en envases de dosis múltiples con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener materiales de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Para inyección, el compuesto de la invención se puede formular en solución acuosa, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles o tampón salino fisiológico. Los tamponantes adecuados incluyen ortofosfato trisódico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, N-metilglucamina, L(+)-lisina y L(+)-arginina.

Las administraciones parenterales también incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua tal como, sin limitación, una sal del compuesto activo. Adicionalmente, las suspensiones del compuesto activo se pueden preparar en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como: aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo y triglicéridos o sustancias tales como liposomas. Las suspensiones para inyecciones acuosas pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes y/o agentes adecuados que incrementen la solubilidad del compuesto para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos, estéril, antes de su uso.

Para administración mediante supositorios, el compuesto también se puede formular por mezclamiento del agente con un excipiente no irritante, adecuado, que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y se funda por



lo tanto en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen: manteca de cacao, cera de abejas y otros glicéridos.

Para administración por inhalación, se puede dispensar convenientemente compuesto de la presente invención por un aerosol en la forma de solución, polvo seco
5 o suspensiones. El aerosol se puede presentar en un envase presurizado o un nebulizador y un propelente adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, se puede controlar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para dispensar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador que contenga una base de polvo tal como lactosa o
10 almidón.

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

Para usos oftálmicos y de otitis, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, o preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril, de pH
25 ajustado, isotónica, bien con o sin un conservante tal como un cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

Además de las formulaciones descritas previamente, el compuesto también se puede formular como preparaciones de medicamento de liberación lenta. Tales
30 formulaciones de larga actuación pueden estar en la forma de implantes. Un compuesto de esta invención se puede formular por esta ruta de administración con polímeros adecuados, materiales hidrófobos o como un derivado poco soluble tal como, sin limitación, una sal poco soluble.

Adicionalmente, el compuesto se puede dispensar usando un sistema de
35 liberación controlada. Se han establecido diversos materiales de liberación prolongada

AA

y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación prolongada pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar el compuesto durante 24 horas o durante hasta varios días.

Dosis

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para conseguir el propósito deseado, es decir, el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para
10 prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del individuo que se esté tratando.

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

Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de dosis de componente
20 activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. Se tiene que entender que las dosis pueden variar dependiendo de los requerimientos de cada individuo y la importancia de la infección bacteriana que se esté tratando. En promedio, la cantidad eficaz de componente activo
25 es aproximadamente 200 mg a 800 mg y preferible 600 mg al día.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis puede estar dividida además, por ej., en una serie de administraciones poco espaciadas, distintas; tales como
30 inhalaciones múltiples a partir de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

También, se tiene que entender que se puede incrementar la dosis inicial administrada más allá del límite superior anterior para conseguir rápidamente la concentración en plasma deseada. Por otra parte, la dosis inicial puede ser más
35 pequeña que la óptima y se puede incrementar progresivamente la dosis diaria

durante el tratamiento dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria también puede estar dividida en dosis múltiples para su administración, por ej., dos a cuatro veces al día.

En los casos de administración local o absorción 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 dosis deseada.

El compuesto de esta invención se puede preparar de acuerdo con uno o más de los métodos discutidos a continuación. Todos los materiales de partida están bien comercialmente disponibles o se pueden preparar por procedimientos que serían bien conocidos para un experto común en la química orgánica. También, en la discusión de las preparaciones a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

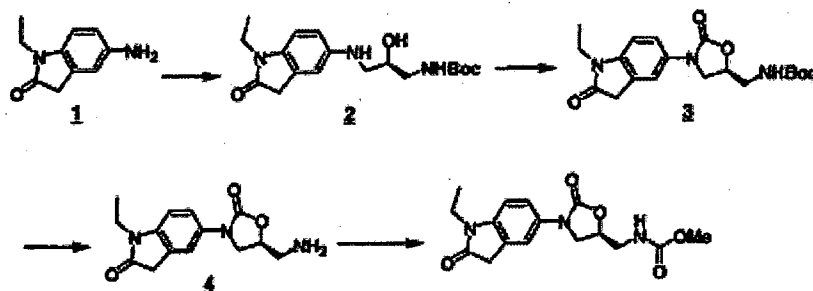
15	ma	=	multiplete amplio
	Boc	=	terc-butoxicarbonilo
	a d	=	amplio doblete
	a s	=	amplio singlete
	a t	=	amplio triplete
20	CDI	=	carbodiimidazol
	d	=	doblete
	dd	=	doblete de dobletes
	dc	=	doblete de cuartetos
	dt	=	doblete de tripletes
25	dm	=	doblete de multipletes
	DMF	=	dimetilformamida
	DMAP	=	dimetilaminopiridina
	DIEA	=	diisopropiletilamina
	DMSO	=	dimetilsulfóxido
30	eq.	=	equivalentes
	g	=	gramos
	h	=	horas
	HPLC	=	cromatografía líquida de alta resolución
35	HATU	=	N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-[4.5-b]piridin-1-il-metilen]-N-metilmetanaminio

56

	GS	=	grupo saliente
	m	=	multiplete
	M	=	molar
5	%M	=	porcentaje molar
	máx	=	máximo
	meq	=	miliequivalente
	mg	=	miligramo
	ml	=	mililitro
10	mm	=	milímetro
	mmol	=	milimol
	c	=	cuartete
	s	=	singlete
	t o tr	=	triplete
15	TBS	=	tributilsililo
	TFA	=	ácido trifluoroacético
	THF	=	tetrahidrofurano
	TLC	=	cromatografía en capa fina
	p-TLC	=	cromatografía en capa fina preparativa
20	μl	=	microlitro
	N	=	normalidad
	MeOH	=	metanol
	DCM	=	diclorometano
	HCl	=	ácido clorhídrico
25	ACN	=	acetonitrilo
	MS	=	espectrometría de masas
	ta	=	temperatura ambiente
	EtOAc	=	acetato de etilo
	EtO	=	etoxi
30	Ac	=	acetato
	NMP	=	1-metil-2-pirrolidinona
	μl	=	microlitro
	J	=	constante de acoplamiento
	RMN	=	Resonancia magnética nuclear
35	MHz	=	megahertzio

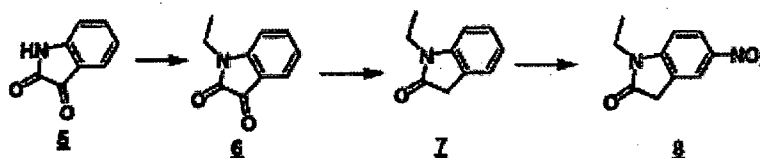
	Hz	=	hertz
	m/z	=	relación masa a carga
	min	=	minutos
	Boc	=	terc-butoxicarbonilo
5	CBZ	=	benciloxycarbonilo
	DCC	=	1,3-diciclohexilcarbodiimida
	PyBop	=	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio

Ejemplo 1 Preparación de éster metílico del ácido (5S)-[3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico



Etapla 1 Preparación de 1-etil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (**8**)

Método A



Etapa 1a: Preparación de 1-etil-1H-indol-2,3-diona (**6**)

Se agitaron 1H-indol-2,3-diona (**5**; 5,00 g; 0,034 moles), yodoetano (5,44 ml; 0,068 moles) y carbonato de potasio (9,28 g; 0,068 moles) 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 (Na_2SO_4) y se evaporó para dar producto como un sólido (5,95 g; 100%); HPLC t.a. 3,96 min; MS para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ m/z 176,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

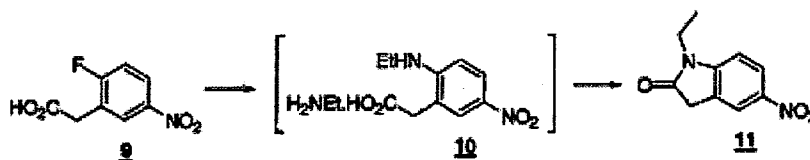
Etapa 1b: Preparación de 1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (**7**)

Se calentó 1-etil-1H-indol-2,3-diona (**6**; 5,60 g; 31,9 mmoles) con hidrato de hidrazina neto (20 ml), a 130 °C, durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua de hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar producto como un sólido (4,85 g; 94%); HPLC t.a. 4,12 min; MS para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ m/z 162,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

La etapa 1c: 1-etil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (**8**)

Se añadió 1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (**7**; 4,00 g; 24,8 mmoles) a una solución agitada de nitrato de sodio (2,10 g; 24,8 mmoles) en ácido trifluoroacético (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 30 minutos y después se
 5 vertió sobre hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar producto como un sólido (3,7 g; 72%); HPLC t.a. 4,29 min; MS para $C_{10}H_{10}N_2O_3$ m/z 207,2 (M+H)⁺.

Método B



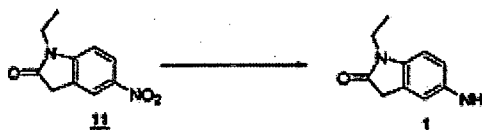
10 Etapa 1a: Sal de etilamina de (2-etilamino-5-nitro-fenil)-acetato (**10**)

Se cargó un recipiente para reacción a presión con ácido 2-fluoro-5-nitrofenilacético (**9**) (25 g; 126 mmoles) y etilamina (125 ml). Se cerró herméticamente el contenido y se agitó, a 60 °C, durante 14 h. La reacción resultante se concentró a vacío para producir la sal deseada (42,35 g; 157 mmoles; cuant). RMN de ¹H (400
 15 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (t, 3 H); 1,32 (t, 3 H); 2,96 (c, 4 H); 3,45 (s, 2 H); 6,63 (d, 1 H); 8,01-8,04 (m, 2 H). MS-APCI (m/z⁺): 225 (M-45+1).

Etapa 1b: 1-Etil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (**11**):

A la suspensión de sal de etilamina de (2-etilamino-5-nitro-fenil)-acetato (**9**) (6,762 g; 25,11 mmoles) en agua (120 ml) se añadió solución de ácido clorhídrico (6
 20 M, 15 ml). En la adición de solución de ácido clorhídrico apareció precipitado en la reacción. La mezcla se agitó a ta durante 18 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para producir el producto deseado (5,34 g; 25,90 mmoles; cuant.). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (t, 3 H); 3,61 (c, 2 H); 3,82 (s, 2 H); 6,91 (d, 1 H); 8,15 (dd, 1 H); 8,27 (dd, 1 H).

25 Etapa 2: Preparación de 5-amino-1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1**)



Método A

Se añadió polvo de hierro (3,89 g; 69,8 mmoles) poco a poco a una mezcla de 1-etil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (**8**; 3,60 g; 17,5 mmoles) y cloruro de amonio (9,24
 30 g; 175 mmoles) en etanol (150 ml) y agua (75 ml), a 90 °C. La mezcla de reacción se

59

agitó vigorosamente y se calentó durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (300 ml). La mezcla se filtró por celite, la capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar producto como un sólido (2,74 g; 89%); HPLC t.a. 1,86 min; MS para $C_{10}H_{12}N_2O$ m/z 177,1 (M+H)⁺.

Método B

Se disolvió 1-etil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (**11**) (5,30 g; 25,70 mmoles) en THF (100 ml) y se puso en un agitador Parr con Níquel Raney a 345 kPa (50 psi) con un suministro de H₂ durante 16 h. La solución resultante se filtró y se concentró para producir el producto deseado como un sólido (5,78; 32,8 mmoles, cuant.). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,24 (t, 3 H); 3,44 (c, 2 H); 3,72 (s, 2 H); 6,58-6,60 (m, 2 H); 6,67-6,69 (m, 1 H). MS-APCI (m/z⁺): 177 (M+1).

Etapas 3: Preparación de éster terc-butílico del ácido (5R)-[3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (**2**)

Se calentaron 5-amino-1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1**; 0,91g; 5,16 mmoles), éster terc-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (0,893g; 5,16 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,798 g; 5,16 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), a 70 °C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación final por cromatografía por desorción súbita (Acetona / DCM al 30%) dio producto puro como un sólido. (0,90 g, 50%). HPLC t.a. 3,39 min; MS para C₁₈H₂₇N₃O₄ m/z 350,4 (M+H)⁺.

Etapas 4: Preparación de éster terc-butílico del ácido (5S)-[3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (**3**)

Método A

Se añadió fosgeno (solución al 20% en tolueno; 0,140 ml; 1,43 mmoles) a éster terc-butílico del ácido (5R)-[3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (**2**; 0,05 g; 0,143 mmoles) y diisopropiletilamina (0,245 ml; 1,43 mmoles) en diclorometano (2 ml), a 0 °C. Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (MeOH / DCM al 5%) para dar producto como un sólido (0,04g; 75%); HPLC t.a. 4,48 min; MS para C₁₉H₂₅N₃O₅ m/z 376,3 (M+H)⁺.

Método B

Se agitó, a 55 °C, durante 18 h, éster terc-butílico del ácido [3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5(R)-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (**2**; 10 g; 28,6 mmoles), 1,1'-

10

carbonildiimidazol (5,8 g; 35,8 mmoles) y 125 ml de CH₃CN. Después de enfriar a ta, se añadieron 100 ml de ácido cítrico ac., al 10% y 200 ml de CH₂Cl₂ y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico ac., al 10%, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se conc a vacío para dar el compuesto del título que se usó sin
 5 purificación adicional o alternativamente, se purificó por cromatografía de columna. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (m, 1H); 7,25 (dd, J=8,4; 2,4 Hz; 1H); 6,79 (d; J=8,4 Hz; 1 H); 4,98 (m, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,00 (t; J=8,8 Hz; 1H); 3,82 (dd; J=8,8; 7,2 Hz; 1H); 3,73 (c; J=7,2 Hz; 2H); 3,50 (m, 2H); 3,50 (s, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,23 (t; J=7,2 Hz; 3H). MS-APCI (m/z+): 276; 376.

10 Etapa 5: Preparación de (5R)-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-etil-1, 3-dihidro-indol-2-ona (**4**)

Método A

Se trató éster terc-butílico del ácido (5S)-[3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (**3**; 0,25 g; 0,665 mmoles) con TFA/DCM al
 15 50% (4 ml), durante 30 minutos, a temperatura ambiente. La reacción se evaporó y el producto se aisló como la sal de TFA (0,257 g; 99%); HPLC t.a. 2,68 min; MS para C₁₄H₁₇N₃O₃ m/z 276,2 (M+H)⁺.

Método B

Se añadió gota a gota una solución de HCl 4 M en dioxano (100 ml) a una
 20 solución de éster terc-butílico del ácido 3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5(S)-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (**3**; 4,44 g; 11,8 mmoles), 25 ml de THF y 0,1 ml de anisol. La mezcla resultante se agitó durante la noche a ta. Se añadió éter gota a gota, dando como resultado la formación de un sólido. Bajo presión reducida, la mezcla se concentró a aprox. un tercio de su volumen original. El sólido se recogió vía filtración,
 25 se enjuagó con éter y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,31 (a s, 3H); 7,54 (m, 1H); 7,33 (dd, J=8,4; 2,4 Hz; 1H); 7,06 (d; J=8,4 Hz; 1H); 4,92 (m, 1H); 4,17 (t; J=9,2 Hz; 1H); 3,85 (dd; J=9,2; 6,8 Hz; 1H); 3,69 (c; J=7,2 Hz; 2H); 3,58 (s, 2H); 3,24 (m, 2H); 1,14 (t; J=7,2 Hz; 3H). MS-APCI (m/z+): 276, 317 (M+CH₃CN).

30 Etapa 6: Preparación de éster metílico del ácido (5S)-[3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Método A

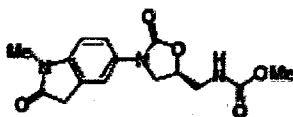
Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,026 ml; 0,33 mmoles) a (5R)-
 (5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (**4**; 0,065 g; 0,167
 35 mmoles) y diisopropiletilamina (0,114 ml; 0,668 mmoles) en diclorometano (3 ml) a

0°C. La reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos y después se permitió que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, ácido cítrico y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (MeOH/DCM al 5%) para dar producto como un sólido (0,04g; 72 %); HPLC t.a. 3,597 min;

Método B

Se agitaron hidrocloreuro de 5-(5(S)-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-etil-1,3-dihidro-indol-2-ona (**4**; 3,7 g; 11,8 mmoles), 50 ml de THF, 25 ml de agua, bicarbonato de sodio (3,0 g; 35,5 mmoles) y cloroformiato de metilo (1,4 ml; 17,7 mmoles), a ta, durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con 3x100 ml de agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se conc a vacío para dar el compuesto del título, que se recrystalizó de isopropanol. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (m, 1H); 7,26 (dd; J=8,4; 2,4 Hz; 1H); 6,79 (d; J=8,4 Hz; 1 H); 5,11 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,03 (t; J=8,8 Hz; 1H); 3,82-3,49 (m, 10H); 1,24 (t; J=7,2 Hz; 3H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,53 (m, 2H); 7,32 (dd; J=8,4; 2,4 Hz; 1H); 7,04 (d; J=8,4 Hz; 1H); 4,68 (m, 1H); 4,09 (t; J=9,2 Hz; 1H); 3,75 (dd; J=9,2; 6,4 Hz; 1H); 3,68 (c; J=7,0 Hz; 2H); 3,57 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 3,33 (m, 2H); 1,13 (t; J=7,0 Hz; 3H). MS-APCI (m/z⁺): 276; 334.

Ejemplo 2 Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico



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 mmoles) con hidrato de hidrazina neta (30 ml), a 130 °C, durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua de hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido pardo amarillento. HPLC t.a. 3,69 min; MS para C₉H₉NO m/z 148,1 (M+H)⁺.

Etapas 2: Preparación de 1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió 1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (Etapas 1; 2,10 g; 14,3 mmoles) en porciones, a ácido nítrico al 70% (10 ml) a -10 °C. Después de que acabara la adición, se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y después se agitó durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua de hielo y se filtró el precipitado

resultante, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido pardo. HPLC t.a. 3,97 min; MS para $C_9H_8N_2O_3$ m/z 193,9 (M+H)⁺.

Etapa 3: Preparación de 5-amino-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona

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

Etapa 4: Preparación de éster terc-butílico del ácido (R)-[2-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-propil]-carbámico

Se calentaron 5-amino-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,20 g; 7,40 mmoles), éster terc-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (1,28 g; 7,40 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (1,14 g; 7,398 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), a 70 °C, durante 1 hora. 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 por cromatografía de columna por desorción súbita (EtOAc/Hexano al 70%) para dar el compuesto del título como un sólido pardo claro. HPLC t.a. 3,20 min; MS para $C_{17}H_{25}N_3O_4$ m/z 336,4 (M+H)⁺.

Etapa 5: Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-[3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se agitó éster terc-butílico del ácido (R)-[2-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-propil]-carbámico (Etapa 1; 0,10 g; 0,298 mmoles) y 1,1-carbonildiimidazol (0,053 g; 0,327 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) y se calentó a 60 °C, durante 2 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 por PTLC (MeOH/DCM al 10%) para dar el compuesto del título como un sólido pardo claro. HPLC t.a. 4,24 min; MS para $C_{18}H_{23}N_3O_5$ m/z 362,3 (M+H)⁺.

Etapa 6: Preparación de (R)-(5-aminometil-2-oxo -oxazolidin-3-il)-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona

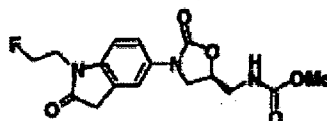
Se trató éster terc-butílico del ácido (S)-[3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (Etapa 2; 0,20 g; 0,553 mmoles) con TFA/DCM al 50% (3 ml), durante 30 minutos, a temperatura ambiente. La reacción se

evaporó para dar el compuesto del título como la sal de TFA. HPLC t.a. 2,46 min; MS para $C_{13}H_{15}N_3O_3$ m/z 262,2 (M+H)⁺.

Etap 7: Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

5 Se añadió cloroformiato de metilo (0,0256 ml; 0,332 mmoles) a (R)-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (Preparación 1; 0,062 g; 0,166 mmoles) y diisopropiletilamina (0,172 ml; 0,996 mmoles) en diclorometano (5 ml), a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos y después se permitió que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, ácido cítrico y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco ligeramente oscurecido. HPLC t.a. 3,351 min; RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) 7,59 (s, 1H); 7,27 (dd; J = 2,1; 8,4 Hz; 1H); 6,79 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 5,16 (m, 1H); 4,73-4,81 (m, 1H); 4,05 (t; J = 8,7 Hz; 1H); 3,82 (dd; J = 6,3; 9 Hz; 1H); 3,69 (s, 3H); 3,56-3,64 (m, 2H); 3,54 (s, 2H); 3,21 (s, 3H); MS para $C_{15}H_{17}N_3O_5$ m/z 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 3 Preparación de éster metílico del ácido (S)-{ 3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico



Etap 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido (R)-{3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propil}-carbámico

20 Se calentaron 5-amino-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,00 g; 5,15 mmoles), éster terc-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (0,894 g; 5,15 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,793 g; 5,15 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), a 90 °C, durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La purificación final por cromatografía por desorción súbita (acetato de etilo/hexano al 70%) dio el compuesto del título como sólido pardo amarillento claro. HPLC t.a. 3,28 min; MS para $C_{18}H_{26}FN_3O_4$ m/z 368,3 (M+H)⁺.

Etap 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-{3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico

30 Se añadió fosgeno (solución al 20% en tolueno; 0,532 ml; 5,44 mmoles) a éster terc-butílico del ácido (R)-{3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propil}-carbámico (Etap 1; 0,20 g; 0,544 mmoles) y trietilamina (0,378 ml; 2,72

mmoles) en diclorometano (5 ml), a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido pardo ligero. HPLC t.a. 4,37 min; MS para C₁₉H₂₄FN₃O₅ m/z 394,1 (M+H)⁺.

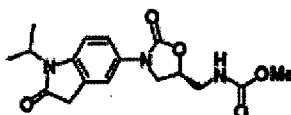
- 5 Etapa 3: Preparación de (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se trató éster terc-butílico del ácido (S)-{3-[1-(2-Fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (Etapa 2; 0,110 g; 0,280 mmoles) con TFA/DCM al 50% (3 ml), durante 15 minutos, a temperatura ambiente. La reacción se evaporó y el compuesto del título se aisló como la sal de TFA. HPLC t.a. 2,61 min; MS para C₁₄H₁₆FN₃O₃ m/z 294,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: Preparación de éster metílico del ácido (S)-{3-[1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico

Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,033 ml; 0,42 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,114 g; 0,279 mmoles) y diisopropiletilamina (0,194 ml; 1,12 mmoles) en diclorometano (4 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos y después se permitió que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (MeOH/DCM al 10%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco ligeramente oscurecido. HPLC t.a. 3,45 min; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,63 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 6,92 (d; J= 8,1 Hz; 1H); 5,13 (t; 1H); 4,75 (m, 1H); 4,74 (t; J= 4,8 Hz; 1H); 4,59 (t; J= 5,1 Hz; 1H); 4,06 (t; J= 5,1 Hz; 1H); 4,05 (t; J= 9 Hz; 1H); 3,97 (t; J= 5,1 Hz; 1H); 3,81 (dd; J= 6,6; 9 Hz; 1H); 3,69 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 3,50-3,64 (m, 2H); MS para C₁₆H₁₈FN₃O₅ m/z 352,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4 Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico



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

30 Se agitaron 1H-indol-2, 3-diona (5,0 g; 0,034 moles), yodopropano (6,83 ml; 0,068 moles) y carbonato de potasio (9,28 g; 0,068 moles) en DMF (30 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 para dar el

compuesto del título como un sólido naranja. HPLC t.a. 4,38 min; MS para $C_{11}H_{11}NO_2$ m/z 190,1 (M+H)⁺

Etapa 2: Preparación de 1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se calentó 1-isopropil-1H-indol-2,3-diona (3,00 g; 15,9 mmoles) con hidrato de hidrazina neto (10 ml), a 130 °C, durante 1,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua de hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido pardo claro. HPLC t.a. 4,54 min; MS para $C_{11}H_{13}NO$ m/z 176,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: Preparación de 1-isopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió 1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,50 g; 14,3 mmoles) a una solución agitada de nitrato de sodio (1,20 g; 14,26 mmoles) en ácido trifluoroacético (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente, durante 5 h. La reacción se diluyó con agua de hielo y se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido pardo. HPLC t.a. 4,71 min; MS para $C_{11}H_{12}N_2O_3$ m/z 219,0 (M-H)⁻.

Etapa 4: Preparación de 5-amino-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añadió polvo de hierro (2,63 g; 47,2 mmoles) en porciones pequeñas a una mezcla de 1-isopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,60 g; 11,8 mmoles) y cloruro de amonio (6,27 g; 118 mmoles) en etanol (80 ml) y agua (40 ml), a 90 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó durante 45 min, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (250 ml). La mezcla se filtró por celite, la capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido pegajoso pardo oscuro. HPLC t.a. 2,51 min; MS para $C_{11}H_{14}N_2O$ m/z 191,1 (M+H)⁺.

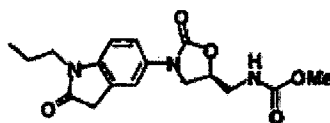
Etapa 5: Preparación de éster metílico del ácido (R)-2-hidroxi-3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-propiónico

Se calentaron 5-amino-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,00 g; 5,25 mmoles), (2R)-glicidato de metilo (0,536 g; 5,25 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,81 g; 5,25 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), a 70 °C, durante 3 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 por cromatografía por desorción súbita (EtOAc/Hexano al 70%) para dar el compuesto del título como un sólido pardo claro. HPLC t.a. 2,95 min; MS para $C_{15}H_{20}N_2O_4$ m/z 293,0 (M+H)⁺.

Etapa 6: Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,029 ml; 0,371 mmoles) a (R)-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,075 g; 0,185 mmoles) y diisopropiletilamina (0,126 ml; 0,74 mmoles) en diclorometano (3 ml), a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos y después se permitió que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, ácido cítrico y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (MeOH/DCM al 10%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco ligeramente oscurecido. HPLC t.a. 3,905 min; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,55 (s, 1H); 7,24 (dd; J = 2,4; 8,7 Hz; 1H); 6,97 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 5,12 (m, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,61-4,71 (m, 1H); 4,05 (t; J = 8,7 Hz; 1H); 3,80 (dd; J = 6,6; 9 Hz; 1H); 3,68 (s, 3H); 3,54-3,62 (m, 2H); 3,51 (s, 2H); 1,46 (d; J = 6,9 Hz; 6H); MS para C₁₇H₂₁N₃O₅ m/z 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 5 Preparación de éster metílico del ácido (S)-[2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico



Etapla 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido (R)-[2-hidroxi-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-propil]-carbámico].

Se calentaron 5-amino-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,530 g; 2,78 mmoles), éster terc-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (0,483 g; 2,78 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,428 g; 2,78 mmoles) en acetonitrilo (7 ml), a 90 °C, durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación final por cromatografía por desorción súbita (acetato de etilo/hexano al 70%) dio puro el compuesto del título como un sólido pardo claro. HPLC t.a. 3,66 min; MS para C₁₉H₂₉N₃O₄ m/z 364 (M+H)⁺.

Etapla 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-[2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añadió fosgeno (solución al 20% en tolueno; 0,978 ml; 10,0 mmoles) a éster terc-butílico del ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-propil]-carbámico (Etapla 1; 0,520 g; 1,43 mmoles) y trietilamina (0,998 ml; 7,15 mmoles), en diclorometano (10 ml), a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido pardo claro. HPLC t.a. 4,88 min; MS para C₂₀H₂₇N₃O₅ m/z 390 (M+H)⁺.

67

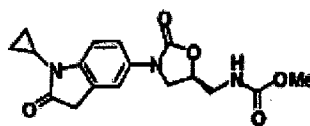
Etapa 3: Preparación de R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se trató éster terc-butílico del ácido (S)-[2-Oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (Etapa 2; 0,220 g; 0,564 mmoles) con TFA/DCM al 50% (4 ml), durante 15 minutos, a temperatura ambiente. La reacción se evaporó y el compuesto del título se aisló como la sal de TFA. HPLC t.a. 3,05 min; MS para $C_{15}H_{19}N_3O_3$ m/z 290,2 (M+H)⁺.

Etapa 4: Preparación de éster metílico del ácido (S)-[2-oxo-3-(2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,053 ml; 0,669 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,180 g; 0,446 mmoles) y diisopropiletilamina (0,326 ml; 1,78 mmoles), en diclorometano (4 ml), a 0°C. La reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos y después se permitió que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (MeOH/DCM al 10%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco ligeramente oscurecido. HPLC t.a. 3,97 min; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,56 (m, 1H); 7,22-7,27 (m, 1H); 6,79 (d; J= 8,4 Hz; 1H); 5,13 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,05 (t; J= 8,7 Hz; 1H); 3,81 (dd; J = 6,6; 9 Hz; 1H); 3,69 (s, 3H); 3,54 (s, 2H); 3,49-3,67 (m, 4H); 1,69 (m, 2H); 0,96 (t; J = 7,5 Hz; 3H); MS para $C_{17}H_{21}N_3O_5$ m/z 348,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 6 Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico



Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido (R)-[3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico

Se calentaron 5-amino-1-ciclopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,30 g; 6,90 mmoles), éster terc-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (1,20 g; 6,90 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (1,06 g; 6,90 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), a 90 °C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación final por cromatografía por desorción súbita (acetato de etilo/hexano al 70%) dio puro el compuesto del título como un sólido pardo claro. HPLC t.a. 3,48 min; MS para $C_{19}H_{27}N_3O_4$ m/z 362,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añadió fosgeno (solución al 20% en tolueno; 1,95 ml; 19,9 mmoles) a éster terc-butílico del ácido (R)-[3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (Etapa 1; 0,720 g; 1,99 mmoles) y trietilamina (1,38 ml; 9,96 mmoles) en diclorometano (10 ml), a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna por desorción súbita (acetato de etilo/hexano al 70%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco ligeramente oscurecido. HPLC t.a. 4,63 min; MS para C₂₀H₂₅N₃O₅ m/z 388,2 (M+H)⁺.

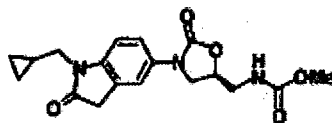
Etapa 3: Preparación de (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-ciclopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se trató éster terc-butílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (Etapa 2; 0,240 g; 0,619 mmoles) con TFA/DCM al 50% (4 ml), durante 15 minutos, a temperatura ambiente. La reacción se evaporó y el compuesto del título se aisló como la sal de TFA. HPLC t.a. 2,81 min; MS para C₁₅H₁₇N₃O₃ m/z 288,1 (M+H)⁺.

Etapa 4: Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,043 ml; 0,559 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-ciclopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,150 g; 0,373 mmoles) y diisopropiletilamina (0,273 ml; 1,49 mmoles) en diclorometano (3 ml), a 0°C. La reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos y después se permitió que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (MeOH/DCM al 10%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco ligeramente oscurecido. HPLC t.a. 3,67 min; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,54 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,06 (d; J= 8,4 Hz; 1H); 5,13 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,04 (t; J= 8,7 Hz; 1H); 3,81 (dd; J= 6,6; 9 Hz; 1H); 3,69 (s, 3H); 3,51-3,64 (m, 2H); 3,49 (s, 2H); 2,63 (m, 1H); 1,06 (m, 2H); 0,89 (m, 2H); MS para C₁₇H₁₉N₃O₅ m/z 346,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 7 Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico 26, línea



Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido (R)-[3-(1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico

Se calentaron 5-amino-1-ciclopropilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,400 g; 1,98 mmoles), éster terc-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (0,344 g; 1,98 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,304 g; 1,98 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), a 90 °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. La purificación final por cromatografía por desorción súbita (acetato de etilo/hexano al 70%) dio el compuesto del título como un sólido espumoso pardo claro. HPLC t.a. 3,76 min; MS para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 376,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añadió fosgeno (solución al 20% en tolueno; 0,728 ml; 7,45 mmoles) a éster terc-butílico del ácido (R)-[3-(1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (Etapa 1; 0,280 g; 0,745 mmoles) y trietilamina (0,520 ml; 3,73 mmoles) en diclorometano (5 ml), a 0 °C. Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título, adecuado para uso directamente en la etapa siguiente. HPLC t.a. 5,01 min; MS para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 3: Preparación de (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-ciclopropilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

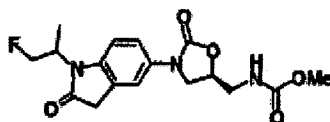
Se trató éster terc-butílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (Etapa 2; 0,210 g; 0,523 mmoles) con TFA/DCM al 50% (4 ml), durante 30 minutos, a temperatura ambiente. La reacción se evaporó y se aisló el compuesto del título como la sal de TFA. HPLC t.a. 3,21 min; MS para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ m/z 302,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 4: Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,044 ml; 0,560 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-ciclopropilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (Ejemplo 59; Etapa 3; 0,155 g; 0,373 mmoles) y diisopropiletilamina (0,273 ml; 1,49

mmoles) en diclorometano (4 ml), a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos y después se permitió que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (MeOH/DCM al 5%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC t.a. 4,10 min; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,57 (d; J = 0,9 Hz; 1H); 7,27 (m, 1H); 6,88 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 5,14 (t, 1H); 4,73-4,81 (m, 1H); 4,05 (t; J= 8,7 Hz; 1H); 3,81 (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, 2H); 1,14 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,39 (m, 2H); MS para C₁₈H₂₁N₃O₅ m/z 360,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8 Preparación de éster metílico del ácido (S)-{3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico



Etapla 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido (R)-{3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propil }-carbámico

Se calentaron 5-amino-1-(2-fluoro-1-metil-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,370 g; 1,77 mmoles), éster terc-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (0,308 g; 1,77 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,271 g; 1,77 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) a 90 °C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación final por PTLC (metanol/diclorometano al 5%) dio el compuesto del título como un sólido blanco ligeramente oscurecido. HPLC t.a. 3,59 min; MS para C₁₉H₂₈FN₃O₄ m/z 382,3 (M+H)⁺.

Etapla 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-{3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico

Se añadió fosgeno (solución al 20% en tolueno; 0,635 ml; 6,48 mmoles) a éster terc-butílico del ácido (R)-{3-[1-(2-Fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propil}-carbámico (Etapla 1; 0,330 g; 0,865 mmoles) y trietilamina (0,600 ml; 4,32 mmoles) en diclorometano (5 ml), a 0 °C. Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título, adecuado para uso directamente en la siguiente etapa. HPLC t.a., 4,78 min; MS para C₂₀H₂₆FN₃O₅ m/z 408,1 (M+H)⁺.

Etapla 3: Preparación de (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-(2-fluoro-1-metil-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

M

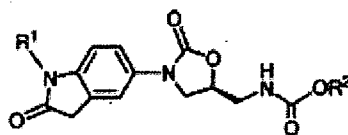
Se trató éster terc-butílico del ácido (S)-{3-[1-(2-Fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (Etapa 2; 0,250 g; 0,614 mmoles) con TFA/DCM al 50% (4 ml), durante 30 minutos, a temperatura ambiente. La reacción se evaporó y se aisló el compuesto del título como la sal de TFA. HPLC t.a. 2,95 min; MS para $C_{15}H_{18}FN_3O_3$ m/z 308,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: Preparación de éster metílico del ácido (S)-{3-[1-(2-fluoro-1-metil-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico

Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,024 ml; 0,313 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-(2-fluoro-1-metil-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (Ejemplo 63; Etapa 3; 0,088 g; 0,208 mmoles) y diisopropiletilamina (0,153 ml; 0,835 mmoles) en diclorometano (3 ml), a 0°C. La reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos y después se permitió que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (MeOH/DCM al 5%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC t.a. 3,85 min; RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) 7,59 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 6,97 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 5,12 (t, 1H); 4,93 (m, 1H); 4,52-4,77 (m, 3H); 4,04 (t; J= 9 Hz; 1H); 3,80 (dd; J= 6,6; 9 Hz; 1H); 3,69 (m, 3H); 3,55 (s, 2H); 3,49-3,69 (m, 2H); 1,50 (d; J = 7,2 Hz; 3H); MS para $C_{17}H_{20}FN_3O_5$ m/z 366,1 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄,
 5 opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o R¹ es un ciclopropilo o
 ciclopropilmetilo y R² es metilo o etilo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es metilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es etilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es: metilo, fluoroetilo,
 10 isopropilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o 2-fluoro-1-metil-etilo.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la
 reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un
 portador farmacéuticamente aceptable.
6. Un método para tratar infecciones bacterianas que comprende administrar a un
 15 mamífero que se esté tratando una cantidad farmacéuticamente eficaz del
 compuesto según la reivindicación 1.
7. El método según la reivindicación 6, en el que el compuesto según la
 reivindicación 1 se administra por vía bucal.
8. El método según la reivindicación 6, en el que el compuesto según la
 20 reivindicación 1 se administra por vía parenteral, por vía tópica, por vía rectal o
 por vía intranasal.
9. El método según la reivindicación 6, en el que dicho compuesto se administra
 en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de
 peso corporal/día.
- 25 10. El método según la reivindicación 6, en el que dicho compuesto se administra
 en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso
 corporal/día.
11. La infección bacteriana según la reivindicación 6, que es: otitis, infecciones de
 30 los ojos, infecciones de las vías respiratorias, infecciones cutáneas y de la
 estructura de la piel, endocarditis bacteriana, osteomielitis, endocarditis o pie
 diabético.

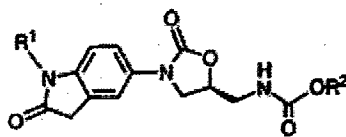
B

12. La infección bacteriana según la reivindicación 6, que está causada por: bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, organismos anaerobios y organismos acidorresistentes.
- 5 13. La infección bacteriana según la reivindicación 6, que está causada por bacterias que comprenden: estafilococos, estreptococos, Enterococos, Haemophilus, Moraxella, bacteroides, clostridios, Micobacterias o Clamidia.
14. Las bacterias según la reivindicación 13, en las que estafilococos son *S. aureus* y *S. epidermidis*; en las que estreptococos es *S. pneumoniae* de *S. pyogenes*; en las que Enterococos es *E. faecalis*; en las que Haemophilus es
10 *H. influenzae*; en las que Moraxella es *M. catarrhalis* y en las que Micobacterias son *M. tuberculosis* o *Mycobacterium avium*.
15. Las infecciones bacterianas según la reivindicación 3, en las que las infecciones están causadas por *S. aureus* resistente a fármacos múltiples.
16. Un compuesto según la reivindicación 1, que es éster metílico del ácido (5S)-
15 [3-(1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico.
17. El compuesto según la reivindicación 16, en que dicho compuesto está sustancialmente exento de su enantiómero opuesto.
18. El compuesto según la reivindicación 16, en que dicho compuesto está en exceso enantiomérico de al menos 90%.

24

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:

**I**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄,
5 opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o R¹ es un ciclopropilo o
ciclopropilmetilo y R² es metilo o etilo. El compuesto es útil como agente
antibacteriano.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

FULLER, JR, GROVER F.
C/o DROUIN Stéphane
Pfizer Global Research & Development
Ramsgate Road
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT N° 71.1)

Fecha de envío
(día/mes/año)

02.08.2007

Referencia del Solicitante o Agente		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
PC32847A			
Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)	
PCT/IB2006/000952	27.03.2006	06.04.2005	
Solicitante Pharmacia & UpJohn Company LLC			

1. Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
3. A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
4. **RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-2040 -3016	Funcionario Apoderado LAFITTE DE JONG, S Tel: +31 70 340-4827
--	---

76

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del Solicitante o Agente PC32847	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/IB2006/000952	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 27.03.2006	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 06.04.2005
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV. C07D 413/04		
Solicitante Pharmacia & UpJohn Company LLC		

1. Este informe se trata del reporte de Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el Artículo 35 y enviado al solicitante según el Artículo 36.

2. Este INFORME comprende, en total, 4 hojas, incluida esta carátula.

3. Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:

a. ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total 9 hojas; aquí se trata de:

☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos).

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el punto 4, campo N° 1, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.

b. ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), una lista de secuencias y/o las tablas correspondientes, solo en formato electrónico, tal como está indicado en el campo suplementario relativo a listas de secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒ Campo N° I Fundamento del informe

☐ Campo N° II Prioridad

☒ Campo N° III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

☐ Campo N° IV Falta de unidad de la invención

☒ Campo N° V Declaración fundada según el Artículo 35.2 con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta declaración.

☒ Campo N° VI Documentos específicos citados

☐ Campo N° VII Defectos específicos de la solicitud internacional

☒ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 2006-06-12	Fecha de confección de este informe 02-08-2007
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-2040 -3016	Funcionario Apoderado Van Laren, Martijn Tel: + 31 70 340-0

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. Con respecto al **idioma**, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
 - ☒ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Regla 55.2 y/o 55.3)
2. Con respecto a los **elementos*** de la Solicitud Internacional, el informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el Artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan)*:

Descripción, páginas

1 – 27 presentadas originalmente.

Reivindicaciones, N°

1 – 18 presentadas con la solicitud

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al listado de secuencias, ver campo adicional.
3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventual(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
 4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (Regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventual(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):

* Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ reivindicaciones N° 6-15 (w.r.t. Aplicación industrial)

Porque

- ☒ las mencionadas solicitud internacional o reivindicaciones N° 6-15 se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones N° son tan poco claras que no se puede establecer un informe coherente (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones N° está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede establecer un informe coherente.
- ☐ no se estableció ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones N°
- ☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:
 - ☐ suministrar un listado de secuencias en forma escrita para cumplir con el estándar provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, no estando disponible este listado para el Organismo de Búsqueda Internacional en una forma y manera aceptable para el mismo.
 - ☐ suministrar un listado de secuencias en forma electrónica para cumplir con el estándar provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, no estando disponible este listado para el Organismo de Búsqueda Internacional en una forma y manera aceptable para el mismo.
 - ☐ pagar la tasa requerida por la entrega tardía de un listado de secuencias, en respuesta una invitación según la regla 13ter.1a) o b) y 13ter.2.
 - ☐ no se pudo formar ninguna opinión coherente sin los listados de secuencias; el solicitante, dentro de los límites prescriptos, omitió suministrar tales tablas en forma electrónica para cumplir con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, no estando disponible este listado para el Organismo de Búsqueda Internacional en una forma y manera aceptable para el mismo.
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Para otras indicaciones, ver hoja adjunta

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/IB2006/000952

Campo N° V **Declaración fundada según el Artículo 35(2) con respecto a la
novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial;
documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta Declaración**

1. Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones:	1-18
	No	Reivindicaciones:	-
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones:	-
	No	Reivindicaciones:	1-18
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones:	1-5, 16-18
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

Campo N° VIII **Observaciones específicas a la solicitud internacional**

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Ninguna opinión (Regla 70.9)

Ver hoja separada.

Campo N° VIII **Observaciones específicas a la solicitud internacional**

Para aclarar las reivindicaciones, la descripción y las ilustraciones de la invención o la cuestión de si las reivindicaciones son apoyadas en todo su contenido por la descripción, se observa lo siguiente:

Ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/000952

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. Las reivindicaciones 6-15 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de la materia en estas reivindicaciones (Artículo 34(a) (i) del PCT) .

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

2. Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO 2004/074282 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, USA) 2 de septiembre de 2004 citado en la solicitud

3. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

La materia de las reivindicaciones 1-18 no ha sido divulgada por el estado de la técnica anterior y por lo tanto es novedosa (Artículo 33(2) del PCT).

4. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

4.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, puesto que la materia de las reivindicaciones 1-18 no posee un nivel inventivo a la luz del Artículo 33(3) del PCT, por las siguientes razones: la materia de la reivindicación 1 de la presente solicitud coincide completamente con la materia de la reivindicación 1 de D1, cuando en la fórmula I de D1, A es una estructura i, n es 1, X es O, Z es NHC(=O)R^1 , R^1 es OC_{1-4} alquilo, $\text{R}^2\text{-R}^6$ es H, y R^7 es opcionalmente C_{1-4} alquilo fluoro-sustituido, ciclopropilo o ciclopropilmetilo. Tal selección solo puede considerarse inventiva si la selección presentara efectos o propiedades inesperadas en relación con el resto del rango. Sin embargo, ningún efecto o propiedad tal está indicada en la solicitud. Por ende, no está presente ningún nivel inventivo en la materia de la reivindicación 1.

4.2. El mismo razonamiento aplica, haciéndose los cambios necesarios, a la materia de las correspondientes reivindicaciones 5 y 6 independientes y las reivindicaciones dependientes 2-4 y 7-18, las cuales por lo tanto también se consideran no inventivas.

Ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

5. Claridad

La solicitud no cumple con los requisitos del Artículo 6 del PCT, puesto que las reivindicaciones 11-15 no son claras.



5.1. Las reivindicaciones 11-14 están redactadas de tal manera que la infección bacteriana real es reivindicada en lugar del método para tratar dichas infecciones.

5.2. La reivindicación 15 está redactada como si fuera dependiente de la reivindicación 3 donde muy probablemente quiso referirse a la reivindicación 13.

PATENT COOPERATION TREATY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

06 AUG 2007

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER JR, GROVER F..
C/o DROUIN, Stéphane
Pfizer Global Research and Developm
Ramsgate Road
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 02.08.2007

Applicant's or agent's file reference
PC32847A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/IB2006/000952	International filing date (day/month/year) 27.03.2006	Priority date (day/month/year) 06.04.2005
--	--	--

Applicant
Pharmacia & Upjohn Company LLC

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

DO NOT WRITE IN THESE SPACES

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5816 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

LAFITTE-DE JONG, S...

Tel. +31 70 340 4827

BY: LAFITTE-DE JONG

Illegible text



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32847A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA416	
International application No. PCT/B2006/000952	International filing date (day/month/year) 27.03.2006	Priority date (day/month/year) 06.04.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D413/04		
Applicant Pharmacia & Upjohn Company LLC		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2006-06-12	Date of completion of this report 02.08.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer van Laren, Martijn Telephone No. +31 70 340-0 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2006/000952

B2

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-27 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2006/000952

85

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 6-15 (w.r.t. Industrial Applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 6-15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2006/000952

26

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	:
Inventive step (IS)	Yes: Claims	:
	No: Claims	<u>1-18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-5, 16-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial

1. Claims 6-15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

2. Reference is made to the following document:

**D1: WO 2004/074282 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, USA) 2
September 2004 (2004-09-02) cited in the application**

3. Novelty.

The subject-matter of claims 1-18 has not been disclosed by the prior art and is therefore novel (Article 33(2) PCT).

4. Inventive step.

4.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-18 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT, for the following reasons: the subject-matter of claim 1 of the present application completely overlaps with the subject-matter of claim 1 of D1, when in formula I of D1, A is structure i, n is 1, X is O, Z is NHC(=O)R¹, R¹ is OC₁₋₄ alkyl, R²-R⁶ is H and R⁷ is optionally fluoro substituted C₁₋₄ alkyl, cyclopropyl or cyclopropylmethyl.

Such a selection can only be regarded as inventive, if the selection presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present in the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2006/000952

subject-matter of claim 1.

4.2. The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding independent claims 5 and 6 and the dependent claims 2-4 and 7-18, which therefore are also considered not inventive.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

5. Clarity.

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 11-15 are not clear.

5.1. Claims 11 to 14 are drafted in such a way that the actual bacteria infection is claimed instead of the method for treating these infections.

5.2. Claim 15 is drafted as were it dependent on claim 3 where very probably claim 13 is meant.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

89

International application No
PCT/IB2006/000952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/04 A61K31/422 A61P31/00

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)
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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/074282 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, USA) 2 September 2004 (2004-09-02) cited in the application page 1, lines 8-13; claims 1-3,10-14; examples 5,6	1-18
A	WO 01/74812 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; CISKE, FRED, L; GENIN, MICHAEL, J) 11 October 2001 (2001-10-11) abstract; claims 1,2,14-20; examples	1,5,6
A	WO 00/73301 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; GENIN, MICHAEL, J; BARBACHYN, MICHAEL, R;) 7 December 2000 (2000-12-07) cited in the application abstract; claims 1,14-20; examples 1,19,20 ----- -/--	1,5,6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2006

Date of mailing of the international search report

27/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van Laren, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/000952

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 90/02744 A (THE UPJOHN COMPANY) 22 March 1990 (1990-03-22) abstract; claims 1-6	1,5,6
A	DE 196 49 095 A1 (BAYER AG, 51373 LEVERKUSEN, DE) 7 August 1997 (1997-08-07) cited in the application abstract; claims 1-9; examples 3,9,10,13,17,20,25-29,35,37,41,43-47,49-53 ,58-68; table 1	1,5,6
A	EP 0 738 726 A (BAYER AG) 23 October 1996 (1996-10-23) abstract; claims 1-4,6,7; table 23	1,5,6
P,X	US 2006/030609 A1 (LUEHR, GARY W. ET AL) 9 February 2006 (2006-02-09) abstract; claims 1-3,6-16; examples	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/000952

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 6–15 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

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/000952

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004074282 A1	02-09-2004	AU 2004213246 A1 BR 0406824 A CA 2515984 A1 CN 1742008 A EP 1599470 A1 HR 20050658 A2 MA 27661 A1 MX PA05008960 A	02-09-2004 27-12-2005 02-09-2004 01-03-2006 30-11-2005 31-12-2005 01-12-2005 04-11-2005
WO 0174812 A	11-10-2001	AT 277040 T AU 4754001 A BR 0108810 A CA 2399275 A1 CN 1406237 A DE 60105786 D1 DE 60105786 T2 EP 1268475 A1 ES 2227166 T3 JP 2003529600 T MX PA02009317 A NZ 521689 A PT 1268475 T TR 200402754 T4 ZA 200207003 A	15-10-2004 15-10-2001 05-11-2002 11-10-2001 26-03-2003 28-10-2004 23-02-2006 02-01-2003 01-04-2005 07-10-2003 12-03-2003 28-05-2004 30-11-2004 21-12-2004 01-12-2003
WO 0073301 A	07-12-2000	AT 246189 T AU 767380 B2 AU 4797500 A BR 0010982 A CA 2372233 A1 CN 1353709 A DE 60004207 D1 DE 60004207 T2 DK 1181288 T3 EP 1181288 A1 ES 2203473 T3 HK 1046680 A1 JP 2003501351 T MX PA01012167 A NZ 515754 A PT 1181288 T ZA 200109384 A	15-08-2003 06-11-2003 18-12-2000 05-03-2002 07-12-2000 12-06-2002 04-09-2003 03-06-2004 17-11-2003 27-02-2002 16-04-2004 31-12-2004 14-01-2003 21-06-2002 31-10-2003 31-12-2003 14-02-2003
WO 9002744 A	22-03-1990	AT 112773 T AT 201870 T AU 617871 B2 AU 4195789 A CA 1335103 C DE 68918792 D1 DE 68929303 D1 DE 68929303 T2 DK 45591 A EP 0359418 A1 EP 0434714 A1 ES 2157934 T3 HK 1002234 A1 JP 3188418 B2 JP 11080139 A	15-10-1994 15-06-2001 05-12-1991 02-04-1990 04-04-1995 17-11-1994 12-07-2001 02-05-2002 13-03-1991 21-03-1990 03-07-1991 01-09-2001 07-08-1998 16-07-2001 26-03-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/000952

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9002744	A	JP 2865211 B2 JP 4500665 T KR 138262 B1 LV 12888 B	08-03-1999 06-02-1992 15-05-1998 20-12-2002
DE 19649095	A1	07-08-1997 ZA 9700928 A	05-08-1997
EP 0738726	A	23-10-1996 AT 206120 T AU 705071 B2 AU 5073596 A BG 100525 A CA 2174473 A1 CN 1138582 A CZ 9601142 A3 EE 9600043 A ES 2164182 T3 HR 960159 A2 HU 9601001 A2 JP 8301869 A MA 23845 A1 NO 961559 A NZ 286400 A SG 52774 A1 SK 50096 A3 TR 960963 A2 US 6069160 A	15-10-2001 13-05-1999 31-10-1996 31-03-1997 22-10-1996 25-12-1996 16-07-1997 16-12-1996 16-02-2002 31-08-1997 28-04-1998 19-11-1996 31-12-1996 22-10-1996 27-04-1998 28-09-1998 07-05-1997 21-11-1996 30-05-2000
US 2006030609	A1	09-02-2006 NONE	



No. 07-104764- -00000-0000

Fecha: 2007-10-05 16:11:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

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 ☐

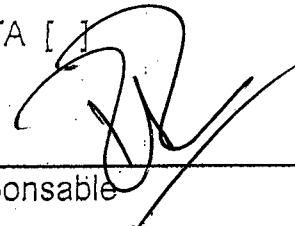
INCOMPLETA ☐

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 ☐

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