



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

NOV 7

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-105202

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: 7-FLUORO-1,3-DIHIDRO-INDOL-2-ONA OXAZOLIDINONAS COMO
AGENTES ANTIBACTERIANOS

SOLICITANTE: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

DIRECCIÓN: 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001-0199, Estados
Unidos de America

A 61 K 31 / 422

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 de Octubre de 2007

P2097/000158

202099

5.5

No pago expat
Lit 44 A 30-02-08

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105202- -00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:56:43

Tra: 11 PATENTE IYII

Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 NUECREACIONE

Eve: 379 FASE NACIONAL II

Folios: 118

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000158

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. X 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

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/000954

Fecha Marzo 27, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/106427

Fecha Octubre 12, 2006

6

Título (54) 7-FLUORO-1,3-DIHIDRO-INDOL-2-ONA OXAZOLIDINONAS COMO AGENTES
ANTIBACTERIANOS

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

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Abril 6, 2005

Mayo 24, 2005

(31) Número de Solicitud

60/668.715

60/684.033

9

Comprobante de pago No. 07-77,736, 07-81,872

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

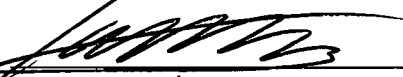
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

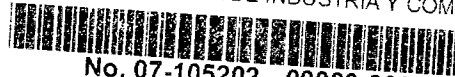
Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105202- -00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:56:43

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 118

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 77,736
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 : _____

9
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105202- -00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:58:43 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 118

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 07 - 81,872
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

***** CONCEPTO *****

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

SON: 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 / INGLÉS - ESPAÑOL
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. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 61231 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE LA 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

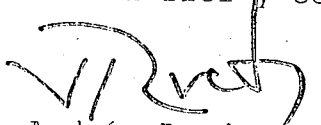
7. Por parte del Secretario Encargado del Estado de Nueva
York

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 OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN 0133 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

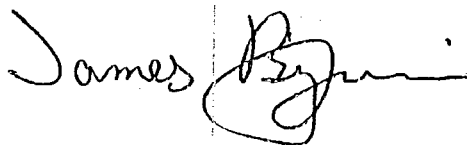
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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,

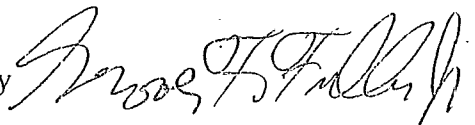
domiciliado en

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. Colligan

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.

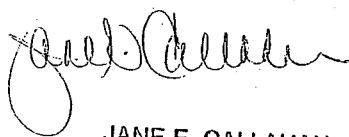
4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

*State of New York
County of New York*

*Sworn to 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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary
mayor de edad y domiciliado
150 East 42nd Street, New York, NY 10017 U.S.A.
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
suscribir 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):

Sébase que Yo, **GREGORY JOHN TAYLOR**, 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

12

Certifico que servicios consulares Blair Limitada en nombre de su cliente
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

Ha presentado este día ante mí el documento anexo que se describe como

CESION, firmado por **Mikhail Fedor GORDEEV, Vara Prasad Venkata Nagendra JOSYULA y Gary Wayne LUEHR.**

y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limitada, han representado ante mi como presentación de dicho cliente ha representado a ellos con base en un documento original adjunto con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido, el 10 de Septiembre de 2007.

[Firmado y sellado]

Gregory John Taylor

Notario Público

37 Meadway,

Ashford, Middlesex, TW15 2TJ,

Reino Unido

10-09-2007

13

Apostille

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: **Gregory John Taylor**
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

- | | |
|--|-----------------------------|
| 5. en Londres | 6. El 11 Septiembre de 2007 |
| 7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros | |
| 8. No. H518965 | |
| 9. Sello / Estampilla | 10. Firma: R.Bawden |
| [Sellado] | [Firmado] |

CESIÓN

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC.** sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Delaware, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001-0199 Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC.**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **7-FLUORO -1,3-DIHIDRO-INDOL-2 OXAZOLIDINONAS COMO AGENTES ANTIBACTERIALES**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC.**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

(Fdo) Mikhail Fedor GORDEEV

Castro Valley Ca. USA, 27 de julio 2007 - Mikhail Fedor GORDEEV

(Fdo) Vara Prasad Venkata Nagendra JOSYULA

South Plainfield, NJ, USA, 05 de septiembre 2007 - Vara Prasad Venkata
Nagendra JOSYULA

(Fdo) Gary Wayne LUEHR

Fremont, CA, USA, 21 de agosto 2007 - Gary Wayne LUEHR

15

BE IT KNOWN that I, **GREGORY JOHN TAYLOR** of 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC.

have this day presented to me the hereto annexed document describing itself as

ASSIGNMENT signed by Mikhail Fedor GORDEEV, Vara Prasad Venkata Nagendra JOSYULA and Gary Wayne LUEHR.

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

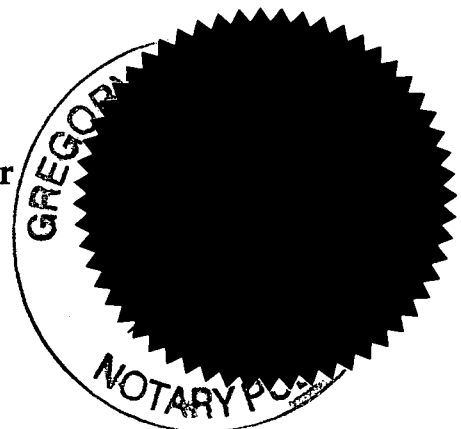
SIGNED AND SEALED at 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, on 10th September 2007.

4.2

Gregory John Taylor
Notary Public

GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

10-09-07



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Gregory John Taylor**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **11 September 2007**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

H518965

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R.Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

1
18

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC** a corporation organized under the laws of the **State of Delaware, United States of America** whose full post office address is **7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001-0199, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **7-FLUORO-1,3-DIHYDRO-INDOL-2-ONE OXAZOLIDINONES AS ANTIBACTERIAL AGENTS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Castro Valley CA, USA, Jul. 27, 2007, Mikhail F. G
Place, date and signature - Mikhail Fedor GORDEEV

South Plainfield, NJ, USA, Sept. 05, 2007, Vara Prasad Venkata Nagendra Josyula
Place, date and signature - Vara Prasad Venkata Nagendra JOSYULA

Fremont, CA, USA, Aug. 21, 2007, Gary W. Luehr
Place, date and signature - Gary Wayne LUEHR

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/106427 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 413/04 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; c/o Drouin, Stéphane,
Pfizer and Global Research, and Development, Ramsgate
Road, Kent (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2006/000954

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

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/668,715 6 April 2005 (06.04.2005) US
60/684,033 24 May 2005 (24.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA & UPJOHN COMPANY LLC [US/US]; 7600
Portage Road, Kalamazoo, MI 49001-0199 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRODEEV,
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 Re-
search and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800
Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). LUEHR,
Gary Wayne [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, 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.

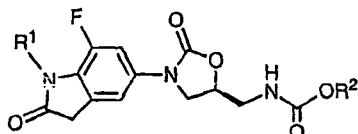
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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: 7-FLUORO-1,3-DIHYDRO-INDOL-2-ONE OXAZOLIDINONES AS ANTIBACTERIAL AGENTS



(i)

(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (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. These compounds are useful as antibacterial agents.

WO 2006/106427 A1

7-FLUORO-1,3-DIHYDRO-INDOL-2-ONE OXAZOLIDINONES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

FIELD OF INVENTION

5 The present invention relates to 7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one oxazolidinone derivatives, their use as antibacterial agent, to pharmaceutical compositions containing these compounds and to methods for their preparations.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Antibacterial resistance is a global clinical and public health problem that has 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
15 therapy. As result, structurally novel antibacterials with a new mode of action have become 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 7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one oxazolidinone derivatives as inhibitors of bacterial protein synthesis for the treatment of
20 serious infections caused by a number of human and veterinary pathogens, including multiple resistant strains of bacteria.

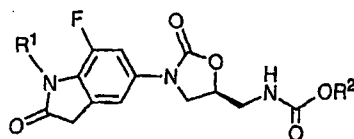
INFORMATION DISCLOSURE

 WO 2003072553 discloses N-aryl-2-oxazolidinone-5-carboxamides having
25 antibacterial activity useful for treating microbial infections. WO 200281470 discloses oxazolidinone compounds useful for treating bacterial infection. 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.
30 WO 9937630 discloses oxazolidinone derivatives including combinatorial libraries. DE 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
35 useful as antibacterial agents. EP 609905 discloses indazolyl, benzimidazolyl, and benzofrizzolyl oxazolidinone derivatives useful as antibacterial agents. US 5164510 discloses 5-Indolinylioxazolidin-2-one(s) useful as antibacterial agents. WO 04/074282 discloses

indoline 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 R¹ is C₁₋₄alkyl, optionally substituted
10 with a fluoro atom, or R¹ is a cyclopropyl or cyclopropylmethyl; and R² is methyl or ethyl.

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

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Unless otherwise stated, the following terms used in the specification and claims
20 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.
Thus, for example, C₁₋₆ alkyl refers to alkyl of one to seven carbon atoms, inclusive.

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

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

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
the specification and claims includes both one and more than one such carrier.

19

The term "mammal" refers to a 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.

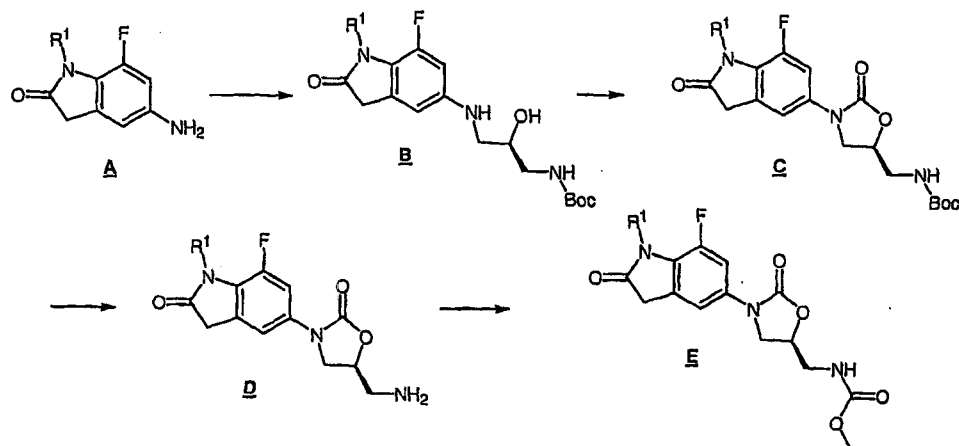
 Compounds that have the same molecular formula but differ in the nature or sequence of bonding of their atoms or the arrangement of their atoms in space are termed
20 "isomers". Isomers that differ in the arrangement of their atoms in space are termed "stereoisomers".

 It will be appreciated by those skilled in the art that compounds 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 compounds of the present invention are generally named according to the IUPAC or CAS nomenclature system. Abbreviations, which are well known to one of ordinary skill in the art, may be used (e.g. "Ph" for phenyl, "Me" for methyl, "Et" for ethyl,
35 "h" for an hour or hours and "rt" for room temperature).

Schemes I and II describe the preparation of compounds 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

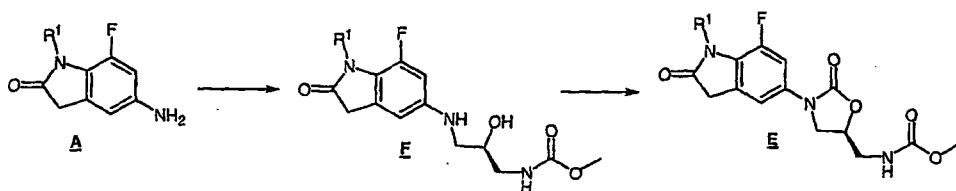


5

According to Scheme I, the N-substituted -5-amino-7-fluoro-1,3-dihydroindol-2-one (**A**) is reacted with (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid tert-butyl ester in the presence of 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 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; Reference: T. W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, John Wiley & Sons) in a suitable solvent such as methylene chloride or dioxane. The amine in (**D**) further could be converted to the corresponding methyl carbamate by treating with methyl chloroformate or dimethyl carbonate in the presence of suitable bases such as triethylamine or pyridine to compound (**E**).

20

Scheme II



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 (**E**) can then be ring closed to give oxazolidinones (**E**) using

25

1,1-carbonylimidazole in solvents such as acetonitrile or tetrahydrofuran at an appropriate temperature or using phosgene in 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 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.

10 Medical and Veterinary Uses

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

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

Examples of infections that may be treated with the compounds of the present invention include central nervous system infections, external ear infections, infections of the middle ear, such as acute otitis media, infections of the cranial sinuses, eye infections, infections of the oral cavity, such as infections of the teeth, gums and mucosa, upper respiratory tract infections, lower respiratory tract infections, genitourinary infections,

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

Antibacterial and Monoamine Oxidase Inhibition Activities

The *in vitro* antibacterial activity of the compounds of the present invention may be assessed by following procedures recommended in (1) National Committee for Clinical Laboratory Standards (Jan. 2003), *Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically*, Approved Standard (6th ed), M7-A6, NCCLS, Wayne, PA; (2) National Committee for Clinical Laboratory Standards (Mar. 2001), *Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria*, Approved Standard (5th ed), M11-A4, NCCLS, Wayne, PA; (3) National Committee for Clinical Laboratory Standards (Jan. 2003), *MIC testing supplemental tables*, M100-S13 (for use with M7-A6), NCCLS, Wayne, PA; and (4) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology* (8th ed) Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003. The 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 compounds 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, 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.

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

Table 1

Parameters	Example 1	Example 2
<i>S. aureus</i> (LORSA) MIC ₉₀ (μ g/mL)	4	4



Parameters	Example 1	Example 2
<i>S. pneumoniae</i> (LRSA) MIC ₉₀ (μg/mL)	4	2
<i>E. faecalis</i> (VREF) MIC ₉₀ (μg/mL)	4	2
<i>E. faecium</i> (VREF) MIC ₉₀ (μg/mL)	4	2
MAO - A K _i (μM)	722	>500
MAO - B K _i (μM)	52.6	3.17

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
3	4	4	2
4	4	4	2
5	8	4	8
6	8	8	8
7	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 subcutaneous, intravenous, intramuscular, intradermal, intrathecal, intraocular, intranasal, intraventricular injections or infusions techniques.

29

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

The rectal administration includes the form of suppositories.

The transmucosal administration includes nasal aerosol or inhalation applications.

The preferred routes of administration are oral and parenteral.

Composition/Formulation

Pharmaceutical compositions of the present invention may be manufactured by processes well known in the art, *e.g.*, by means of conventional mixing, dissolving, granulation, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping, lyophilizing processes or spray drying.

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

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

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

Pharmaceutical compositions, which can be used orally, include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as

glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in a mixture with filler such as lactose, a binder such as starch, and/or a lubricant such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, liquid
5 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 compounds of this invention dissolved in water and water-propylene glycol and water-polyethylene glycol systems, optionally
10 containing suitable conventional coloring agents, flavoring agents, stabilizers and thickening agents.

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

For injection, the compounds of the invention may be formulated in aqueous solution, preferably in physiologically compatible buffers or physiological saline buffer.
20 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 compounds may be prepared in a lipophilic vehicle. Suitable lipophilic vehicles
25 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 that 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 compounds to allow for the
30 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 compounds may also be formulated by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient, which is solid at room temperature but liquid at rectal
35 temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and other glycerides.

25

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

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

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

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

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

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, a therapeutically effective amount means an amount of compound effective to prevent,

26

alleviate or ameliorate symptoms of disease or prolong the survival of the subject being treated.

The quantity of active component, that is the compound of this invention, in the pharmaceutical composition and unit dosage form thereof may be varied or 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.

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 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 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 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.

The compounds 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 generally accepted meaning.

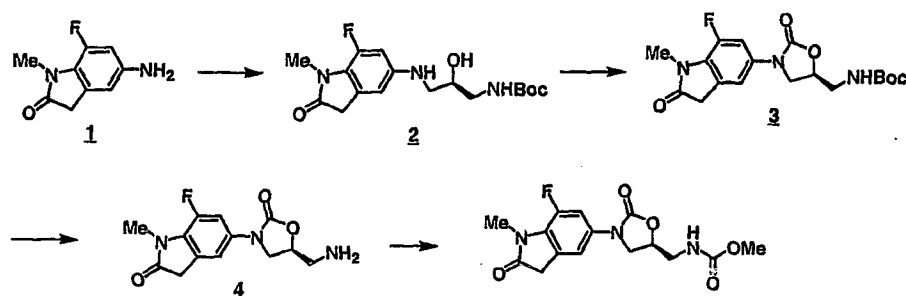
bm	=	broad multiplet
BOC	=	<i>tert</i> -butoxycarbonyl

2X

	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 hexafluorophosphate N-oxide
20	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

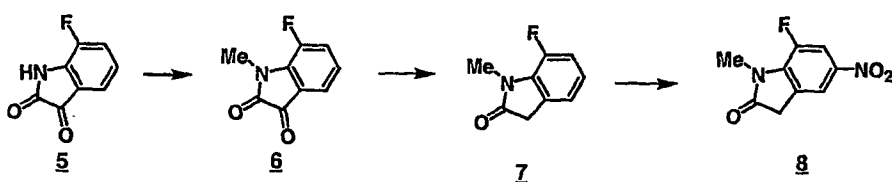
	Hz	=	hertz
	m/z	=	mass to charge ratio
	min	=	minutes
	Boc	=	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
5	CBZ	=	benzyloxycarbonyl
	DCC	=	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
	PyBop	=	benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

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



Step 1: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**8**)

15 **Method A**



Step 1a: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-1*H*-indole-2,3-dione (**6**)

7-Fluoro-1*H*-indole-2,3-dione (**5**), prepared according to the method of Gassman as described in US Patent 4,188,325, 3.00 g, 0.182 mol), iodomethane (3.40 ml, 0.545 mol) and potassium carbonate (4.92 g, 0.0363 mol) in DMF (15 ml) are stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture is diluted with cold water and the resulting precipitate filtered and dried to give the title compound as a solid. HPLC r.t. 4.01 min; MS for C₉H₆FNO₂ m/z 180.0 (M+H)⁺.

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

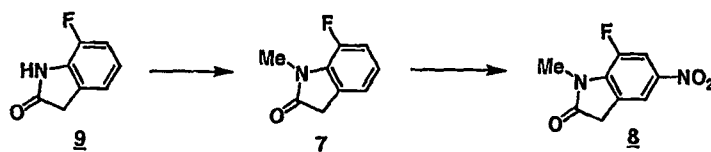
7-Fluoro-1-methyl-1*H*-indole-2, 3-dione (**6**, 2.48 g, 0.0138 mol) is heated with neat hydrazine hydrate (30 ml) at 130 °C for 30 minutes. The mixture is cooled, diluted with ice water and extracted with ethyl acetate. The extract is washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated to give the title compound as a solid. HPLC r.t. 4.07 min; MS for C₉H₈FNO m/z 165.16 (M+H)⁺.

29

Step 1c: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**8**)

7-Fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**7**, 2.00 g, 0.0119 mol) is added portion wise 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 20 hours. The mixture is diluted with ice water and the resulting precipitate filtered, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound as a solid. HPLC r.t. 4.40 min.

Method B

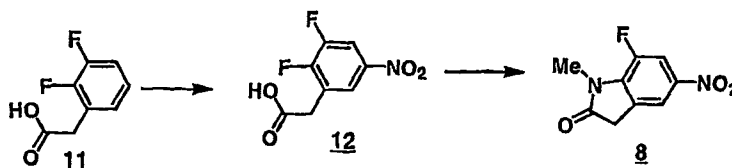
Step 1a: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**7**)

This is similar to the procedure described in G.W. Rewcastle, B.D. Palmer, E.M. Dobrusin, D.W. Fry, A.J. Kracker and W.A. Deny, Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37, 2033 – 2042. A suspension of the 7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (**9**, 1.0 g, 6.62 mmol.) in H₂O (30 mL) and NaOH (0.397 g, 9.92 mmol., 1.50 eq.) was treated with dimethyl sulfate (1.24 g, 9.86 mmol., 1.49 eq., 0.933 mL; added all at once) and heated to 100 °C for approx. 10 min. and then allowed to cooled to about 50 °C. An additional 1.0 eq. of NaOH (0.265 g) and then additional 1 eq. of dimethyl sulfate (0.835 g, 0.626 mL) were added. Again heated to 100 ° for approx. 10 min. Then cooled to 0°C in an ice bath and stirred and then filtered off solids, washed several times with water and dried on buchner funnel under vacuum overnight to yield the title compound as a solid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.4 (d, J=2.5 Hz, 3 H) 3.5 (s, 2 H) 6.9 (m, 3 H).

Step 1b: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**8**)

To a stirring suspension of trifluoroacetic acid (15 mL) and sodium nitrate (0.381 g, 4.48 mmol) was added 7-fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**7**, 0.740 g, 4.48 mmol) and the reaction stirred at room temp. After 3 1/2 hrs material poured onto ice water, filtered off resulting a precipitate. Dried on buchner funnel under vacuum overnight to give the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.4 (d, J=2.7 Hz, 3 H) 3.6 (s, 2 H) 8.0 (m, 2 H).

Method C



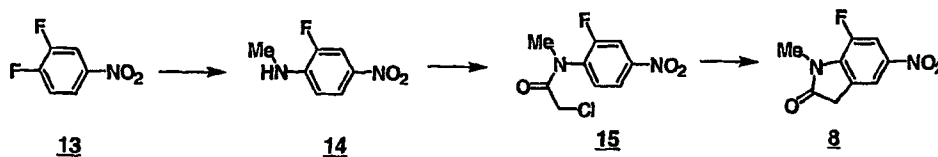
Step 1a: Preparation of (2,3-difluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (**12**)

(2,3-Difluoro-phenyl)-acetic acid (**11**, 5 g, 0.0290 mol) is dissolved in concentrated sulfuric acid (20 ml) and the resulting solution cooled to -10 °C with vigorous stirring. A solution of nitric acid (1.88 ml, 69.3%, 0.0290 mol) and sulfuric acid (2 ml) is added dropwise at a rate such that the temperature remains below -5 °C. The thickened slurry is stirred for 15 minutes and then poured on ice. The resulting white precipitate is filtered and dried under vacuum (6.3 g, 99%) and consists of a 50/50 mixture of 5 and 6-NO₂ regioisomers suitable for use directly in the next step.

Step 1b: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**8**)

Crude (2,3-difluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (**12**, 1.00 g, 0.00461 mol) and a 40% solution of methylamine in water (3 eq., 1.20 ml, 0.0138 mol) are mixed in DMSO (5 ml) and stirred at 45 °C for 1 hour. 2N Hydrochloric acid (20 ml) is added in one portion and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture is extracted with ethyl acetate and the extract washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue is purified by flash column chromatography (50% ethyl acetate/hexane) to give the title compound as a solid. HPLC r.t. 4.4 min.

Method D



Step 1a: Preparation of (2-fluoro-4-nitro-phenyl)-methyl-amine (**14**)

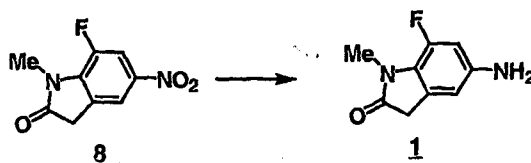
To 3,4-difluoro-nitrobenzene (**13**, 5.0 g, 31.4 mmol) taken in dimethyl sulfoxide (30 mL) was added 40% aqueous methylamine in portions. The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was diluted with 150 mL of water and the resulting precipitate was filtered and dried under vacuum to obtain solid (5.34 g) in 98% isolated yield.

Step 1b: Preparation of 2-chloro-N-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-N-methyl-acetamide (**15**)

Chloroacetyl chloride (1.87 ml, 0.0235 mol) is added to (2-fluoro-4-nitrophenyl)-methyl-amine (**14**, 2.00 g, 0.0118 mol) in toluene (20 ml) and the mixture refluxed for 3 hours. The mixture is evaporated under vacuum and the residue triturated with ethanol to give the title compound as a white solid. HPLC r.t. 4.57 min; MS for C₉H₈ClFN₂O₃ m/z 247 (M+H)⁺.

Step 1c: Preparation of 7-fluoro-1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**8**)

Following the method described by Hennessy and Buchwald in J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 12084-12085, 2-chloro-*N*-(2-fluoro-4-nitro-phenyl)-*N*-methyl-acetamide (**15**, 1.00 g, 4.05 mol), palladium acetate (27.3 mg, 0.122 mmol) and 2-(*di-tert*-butylphosphino)biphenyl (72.5 mg, 0.243 mmol) are placed under a nitrogen atmosphere, and toluene (20 ml) and triethylamine (0.85 ml, 6.08 mmol) are added via syringe. The reaction is heated at 80 °C for 4 hours and then evaporated to dryness. The dark residue is purified by PTLC (dichloromethane) to give the title compound as a light brownish-orange solid. HPLC r.t. 4.4 min.

Step 2: Preparation of 5-Amino-7-fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**1**)

Method A

Iron powder (2.27 g, 0.0405 mol) is added in small portions to 7-fluoro-1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 1c, 2.13 g, 0.0101 mol) and ammonium chloride (5.30 g, 0.101 mol) in ethanol (100 ml) and water (50 ml) at 90 °C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 30 min, cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (100 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give the title compound as a solid. HPLC r.t. 2.17 min; MS for C₉H₉FN₂O m/z 181.0 (M+H)⁺.

Method B

To 7-fluoro-1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (**8**, 1 g, 4.76 mmol) taken in tetrahydrofuran (50 mL) in a Parr shaker and was added Raney nickel (g) and the reaction vessel was pressurized with hydrogen at 50 psi. The reaction mixture was shaken at 50°C for 12 hours. The catalyst was filtered off and the solvents were evaporated to obtain the title compound as a solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.1 (s, 3 H), 3.4 (s, 2 H), 5.0 (s, 2 H), 6.2 (dd, J= 13.9, 2.0 Hz, 1H), 6.3 (s, 1H).

Step 3: Preparation of (5*R*)-[3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (**2**)

5-Amino-7-fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**1**, 1.72 g, 9.54 mmol), (*S*)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.66 g, 9.54 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (1.46 g, 9.54 mmol) in acetonitrile (15 ml) are heated at 90 °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 (70% Ethyl acetate/hexane) gives the title compound as a solid. HPLC R.T. 3.75 min; MS for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 354 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

Step 4: Preparation of (5*S*)-[3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (**3**)

Phosgene (20% solution in toluene, 2.70 ml, 0.0276 mol) is added to (5*R*)-[3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (**2**, 1.30 g, 0.00368 mol) and triethylamine (2.55 ml, 0.0184 mol) in dichloromethane (15 ml) at 0 °C and stirred for 30 minutes. The mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by flash column chromatography (65 to 75% Ethyl acetate/hexane) to give the title compound as a solid. HPLC r.t. 4.68 min; MS for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$ m/z 380 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15

Step 5: Preparation of 5-(5*R*-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-7-fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**4**)

(5*S*)-[3-(7-Fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (**3**, 0.320 g, 0.843 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (4 ml) for 15 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and the product isolated as the TFA salt. HPLC r.t. 2.84 min; MS for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$ m/z 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

Step 6: Preparation of (5*S*)-[3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester

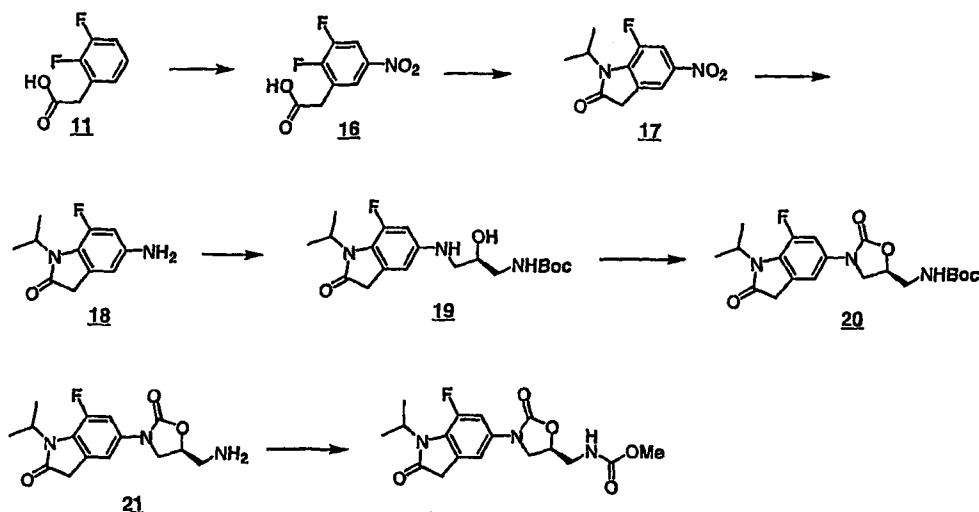
Methyl chloroformate (0.099 ml, 1.25 mmol) is added dropwise to 5-(5*R*-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-7-fluoro-1-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**4**, 0.330 g, 0.838 mmol) and diisopropylethylamine (0.612 ml, 3.35 mmol) in dichloromethane (5 ml) at 0°C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water, citric acid and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified to give the title compound as a solid. HPLC r.t. 3.75 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.1, 14 Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 6.6, 9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H); MS for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5$ m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

35



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



5 Step 1: Preparation of (2,3-difluoro-5-nitrophenyl) acetic acid (16)

2,3-Difluoro-phenyl)-acetic acid (11, 5 g, 0.0290 mol) is dissolved in concentrated sulfuric acid (20 ml) and the resulting solution cooled to -10 °C with vigorous stirring. A solution of nitric acid (1.88 ml, 69.3%, 0.0290 mol) and sulfuric acid (2 ml) is added dropwise at a rate such that the temperature remains below -5 °C. The thickened slurry is stirred for 15 minutes and then poured on ice. The resulting precipitate is filtered and dried under vacuum (6.3 g, 99%) and consists of a 50/50 mixture of 5 and 6-NO₂ regioisomers suitable for use directly in the next step.

Step 2: Preparation of 7-fluoro-1-isopropyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (17)

15 Crude (2,3-difluoro-5-nitrophenyl)acetic acid (16, 1.00 g, 0.00461 mol) and isopropylamine (6 eq., 2.35 ml, 0.0276 mol) are mixed in DMSO (5 ml) and stirred at 45 °C for 1 hour. 2N Hydrochloric acid (20 ml) is added in one portion and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. The resulting precipitate is filtered, washed with water and ether, and dried under vacuum (0.39 g, 35%); HPLC r.t. 5.31min.

20

Step 3: Preparation of 5-amino-7-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (18)

Iron powder (0.854 g, 15.3 mmol) is added portionwise to a mixture of 7-fluoro-1-isopropyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (17, 0.91 g, 3.82 mmol) and ammonium chloride (2.04 g, 38.2 mmol) in ethanol (50 ml) and water (25 ml) at 90 °C. The reaction is stirred vigorously and heated for 30min, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (150 mL). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated

25

and washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give the title compound as a solid. HPLC r.t. 2.97 min; MS for $C_{11}H_{13}FN_2O$ m/z 209.1(M+H)⁺.

Step 4: Preparation of (5R)-[3-(7-fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (**19**)

5-Amino-7-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**18**, 2.33 g, 11.2 mmol), (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.94 g, 11.2 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (1.73 g, 11.2 mmol) in acetonitrile (20 ml) are heated at 70 °C for 2 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 solid. HPLC r.t. 4.32 min; MS for $C_{19}H_{28}FN_3O_4$ m/z 382.3 (M+H)⁺.

Step 5: Preparation of (5S)-[3-(7-fluoro-1-isopropyl-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, 3.53 ml, 36.2 mmol) is added to (5R)-[3-(7-fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (**19**, 1.84 g, 4.82 mmol) and triethylamine (3.33 ml, 24.1 mmol) in dichloromethane (20 ml) at 0 °C. The reaction is allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. 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. 5.28 min; MS for $C_{20}H_{26}FN_3O_5$ m/z 408 (M+H)⁺.

Step 6: Preparation of 5-(5R-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-7-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**21**)

(5S)-[3-(7-Fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (**20**, 0.345 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. HPLC r.t. 3.43 min; MS for $C_{15}H_{18}FN_3O_3$ m/z 308 (M+H)⁺.

30

Step 7: Preparation of (5S)-[3-(7-fluoro-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester (**Example 2**)

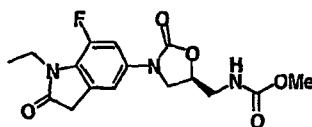
Methyl chloroformate (0.097 ml, 1.26 mmol) is added dropwise to 5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-7-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one (**21**, 0.355 g, 0.842 mmol) and diisopropylethylamine (0.616 ml, 3.37 mmol) in dichloromethane (4 ml) at 0 °C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at

35

25

room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water, citric acid and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified to give the title compound as a solid. HPLC r.t. 4.42 min; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 2.1, 14$ Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.80-4.92 (m, 1H), 4.75-4.84 (m, 1H), 4.05 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 6.6, 9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.52-3.65 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); MS for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$ m/z 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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



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

7-Fluoro-1H-indole-2,3-dione (prepared according to the method of Gassman as described in US Patent 4,188,325 (4.00 g, 24.2 mmol), iodoethane (3.87 ml, 48.5 mmol) and potassium carbonate (6.61 g, 48.5 mmol) in DMF (20 ml) are stirred at room temperature for 20 hours. The reaction mixture is diluted with cold water and the resulting precipitate filtered and dried to give the title compound as an orange solid. HPLC r.t. 4.48 min; MS for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_2$ m/z 193.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

1-Ethyl-7-fluoro-1H-indole-2,3-dione (3.60 g, 18.6 mmol) is heated with neat hydrazine hydrate (15 ml) at 130 °C for 60 minutes. The mixture is cooled, diluted with ice water and extracted with ethyl acetate. The extract is washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated to give the title compound as an orange solid. HPLC r.t. 4.60 min; MS for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}$ m/z 198.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

1-Ethyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (3.45 g, 19.3 mmol) is added portionwise to a mixture of sodium nitrate (1.64 g, 19.3 mmol) and trifluoroacetic acid (60 ml) and stirred at room temperature for 5 hours. The reaction is diluted with ice water and the resulting precipitate filtered, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound as a brownish-yellow solid. HPLC r.t. 4.88 min; MS for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$ m/z 223.0 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

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

Iron powder (3.84 g, 68.7 mmol) is added in small portions to 1-ethyl-7-fluoro-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (3.85 g, 17.2 mmol) and ammonium chloride (8.94 g, 171

26

mmol) in ethanol (150 ml) and water (75 ml) at 90 °C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 30 min, cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (600 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 yellow solid. HPLC r.t. 2.60 min; MS for C₁₀H₁₁FN₂O m/z 195.0 (M+H)⁺.

Step 5: Preparation of (R)-[3-(1-ethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

5-Amino-1-ethyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (2.25 g, 11.6 mmol), (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (2.00 g, 11.6 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (1.80 g, 11.6 mmol) in acetonitrile (12 ml) are heated at 90 °C for 20 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 yellow-brown foamy solid. HPLC r.t. 3.95 min; MS for C₁₈H₂₆FN₃O₄ m/z 368.3 (M+H)⁺.

Step 6: Preparation of (S)-[3-(1-ethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

Phosgene (20% solution in toluene, 3.58 ml, 36.7 mmol) is added to (R)-[3-(1-ethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.80 g, 4.89 mmol) and triethylamine (3.38 ml, 24.5 mmol) in dichloromethane (20 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. 4.92 min; MS for C₁₉H₂₄FN₃O₅ m/z 394.1 (M+H)⁺.

Step 7: Preparation of (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-ethyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one

(S)-[3-(1-Ethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.325 g, 0.826 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. 3.13 min; MS for C₁₄H₁₆FN₃O₃ m/z 294.0 (M+H)⁺.

Step 8: Preparation of (S)-[3-(1-ethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester

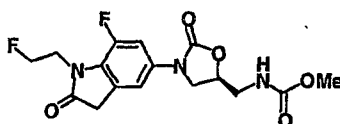
37

Methyl chloroformate (0.117 ml, 1.53 mmol) is added dropwise to (*R*)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-ethyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (0.414 g, 1.02 mmol) and diisopropylethylamine (0.709 ml, 4.06 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 and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue is purified by PTLC (5% MeOH/DCM) to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 4.04 min; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.30 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 2, 13.2$ Hz, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.74-4.81 (m, 1H), 4.03 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80 (dd, $J = 6.8, 9.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53-3.67 (m, 2H), 1.28

10 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$ m/z 352.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 4 Preparation of (*S*)-{3-[7-fluoro-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 7-fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-1*H*-indole-2,3-dione

7-Fluoro-1*H*-indole-2,3-dione (prepared according to the method of Gassman as described in US Patent 4,188,325 (2.00 g, 12.1 mmol), 1-iodo-2-fluoroethane (4.21 g, 24.2 mmol) and potassium carbonate (3.30 g, 24.2 mmol) in DMF (20 ml) are stirred at room

20 temperature for 20 hours. The reaction mixture is diluted with cold water and the resulting precipitate filtered and dried to give the title compound as an orange solid. HPLC r.t. 4.18 min; MS for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ m/z 212.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

7-Fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-1*H*-indole-2,3-dione (1.04 g, 4.92 mmol) is heated with neat hydrazine hydrate (10 ml) at 130 °C for 20 minutes. The mixture is cooled, diluted with ice water and extracted with ethyl acetate. The extract is washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated to give the title compound as a brown solid. HPLC r.t. 4.36 min; MS for

30 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$ m/z 198.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

7-Fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (0.880 g, 0.0119 mol) is added portionwise to 70% nitric acid (8 ml) at -10 °C. After the addition is complete, the reaction is

35 allowed to warm to room temperature and then stirred for 24 hours. The mixture is diluted

30

with ice water and the resulting precipitate filtered, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound as a light brown solid. HPLC r.t. 4.65 min; MS for $C_{10}H_8F_2N_2O_3$ m/z 243.3 (M+H)⁺.

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

Iron powder (0.416 g, 7.43 mmol) is added in small portions to 7-fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (Step 3, 0.45 g, 1.86 mmol) and ammonium chloride (0.987 g, 18.6 mmol) in ethanol (40 ml) and water (20 ml) at 90 °C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 30 min, cooled to room temperature, and diluted with
10 dichloromethane (100 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give the title compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 2.34 min; MS for $C_{10}H_{10}F_2N_2O$ m/z 213.2 (M+H)⁺.

15 Step 5: Preparation of (R)-{3-[7-fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester

5-Amino-7-fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (0.39 g, 1.84 mmol), (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.319 g, 1.84 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.283 g, 1.84 mmol) in acetonitrile (4 ml) are heated at 90 °C for
20 6 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 yellow-brown foamy solid. HPLC r.t. 3.92 min; MS for $C_{18}H_{25}F_2N_3O_4$ m/z 386.1 (M+H)⁺.

25 Step 6: Preparation of (S)-{3-[7-fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester

Phosgene (20% solution in toluene, 0.414 ml, 4.24 mmol) is added to (R)-{3-[7-fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino]-2-hydroxy-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.150 g, 0.424 mmol) and triethylamine (0.295 ml, 2.12
30 mmol) in dichloromethane (3 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. 4.70 min; MS for $C_{19}H_{23}F_2N_3O_5$ m/z 380.3 (M+H)⁺.

35 Step 7: Preparation of (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-7-fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one

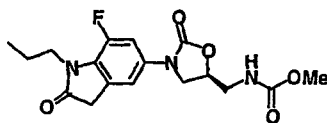
- (S)-{3-[7-Fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 6, 0.15 g, 0.395 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (3 ml) for 15 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and the title compound isolated as the TFA salt. HPLC r.t. 2.86 min; MS for
- 5 C₁₄H₁₅F₂N₃O₃ m/z 280.0 (M+H)⁺.

Step 8: Preparation of (S)-{3-[7-fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-carbamic acid methyl ester

- Methyl chloroformate (0.022 ml, 0.282 mmol) is added dropwise to (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-7-fluoro-1-(2-fluoro-ethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
- 10 (0.080 g, 0.188 mmol) and diisopropylethylamine (0.137 ml, 0.752 mmol) in dichloromethane (2 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
- 15 PTLC (5% MeOH/DCM) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 3.93 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.75 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 9 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 6.6, 9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.50-3.69 (m, 2H); MS for C₁₆H₁₇F₂N₃O₅ m/z 370.0 (M+H)⁺.

20

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



- 25 Step 1: Preparation of 7-fluoro-5-nitro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- Crude (2,3-difluoro-5-nitrophenyl) acetic acid (2.00 g, 9.2 mmol) and *n*-propylamine (6 eq., 4.54 ml, 0.0553 mol) are mixed in DMSO (10 ml) and stirred at 50 °C for 2 hours. 2N Hydrochloric acid (40 ml) is added in one portion and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The resulting light yellow precipitate is filtered, washed with water
- 30 and dried under vacuum. The residue is purified by flash column chromatography (20% Ethylacetate/hexane) to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 5.40 min; MS for C₁₁H₁₁FN₂O₃ m/z 239.1 (M+H)⁺.

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

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

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

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

Step 4: Preparation of (R)-[3-(7-fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester
20

5-Amino-7-fluoro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.500 g, 2.40 mmol), (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.417 g, 2.40 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.368 g, 2.40 mmol) in acetonitrile (8 ml) are heated at 90 °C for 8 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine,
25 dried (Na₂SO₄) and evaporated. Final purification by flash chromatography (70% Ethyl acetate/hexane) gives the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 4.30 min; MS for C₁₉H₂₈FN₃O₄ m/z 382.3 (M+H)⁺.

Step 5: (S)-[3-(7-Fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester
30

Phosgene (20% solution in toluene, 0.770 ml, 7.86 mmol) is added to (R)-[3-(7-fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.400 g, 1.05 mmol) and triethylamine (0.726 ml, 5.24 mmol) in dichloromethane (5 ml) at 0 °C and stirred for 30 minutes. The mixture is diluted with
35 dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to give the

title compound as a dark yellow solid. HPLC r.t. 5.28 min; MS for C₂₀H₂₆FN₃O₅ m/z 408.1 (M+H)⁺.

Step 6: Preparation of (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-7-fluoro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one

(S)-[3-(7-Fluoro-2-oxo-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.20 g, 0.491 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. 3.43 min; MS for C₁₅H₁₈FN₃O₃

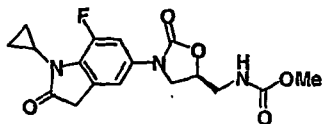
10 Mol. Wt.: 307.32 m/z 308.0 (M+H)⁺.

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

Methyl chloroformate (0.038 ml, 0.480 mmol) is added dropwise to (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-7-fluoro-1-propyl-1,3-dihydro-indol-2-one (0.135 g, 0.320 mmol) and diisopropylethylamine (0.235 ml, 1.28 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

15 give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 4.40 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.30 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.02 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.77-3.82 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.49-3.63 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS for C₁₇H₂₀F₂N₃O₅ m/z 366.1 (M+H)⁺.

25 **Example 6** Preparation of (S)-[3-(1-cyclopropyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester



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

Crude (2,3-difluoro-5-nitrophenyl) acetic acid (2.50 g, 11.5 mmol) and cyclopropylamine (6 eq., 4.78 ml, 0.0691 mol) are mixed in DMSO (10 ml) and stirred at 50 °C for 20 hours. 2N Hydrochloric acid (40 ml) is added in one portion and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The resulting light yellow precipitate is filtered, washed with water and dried under vacuum. The residue is purified by flash column chromatography (20% Ethyl acetate/hexane) to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 4.90 min;

35 MS for C₁₁H₉FN₂O₃ m/z 235.0 (M-H)⁻.

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

Iron powder (0.994 g, 17.8 mmol) is added in small portions to 1-cyclopropyl-7-fluoro-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (1.05 g, 4.44 mmol) and ammonium chloride (2.32 g, 44.5 mmol) in ethanol (50 ml) and water (25 ml) at 90 °C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 60 min, cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (250 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give the title compound as a yellowish-brown solid. HPLC r.t. 2.62 min; MS for C₁₁H₁₁FN₂O m/z 207.2 (M+H)⁺.

Step 3: Preparation of (R)-[3-(1-cyclopropyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

5-Amino-1-cyclopropyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (0.560 g, 2.72 mmol), (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.472 g, 2.72 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.415 g, 2.72 mmol) in acetonitrile (5 ml) are heated at 85 °C for 4.5 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 yellow solid. HPLC r.t. 3.98 min; MS for C₁₉H₂₆FN₃O₄ m/z 380.1 (M+H)⁺.

Step 4: Preparation of (S)-[3-(1-cyclopropyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

Phosgene (20% solution in toluene, 0.754 ml, 7.71 mmol) is added to (R)-[3-(1-cyclopropyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.390 g, 1.03 mmol) and triethylamine (0.711 ml, 5.13 mmol) in 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 yellow solid. HPLC r.t. 4.96 min; MS for C₂₀H₂₄FN₃O₅ m/z 406 (M+H)⁺.

Step 5: Preparation of (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-cyclopropyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one

(S)-[3-(1-Cyclopropyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.20 g, 0.493 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (4 ml) for 15 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and title

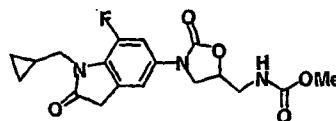
compound isolated as the TFA salt. HPLC r.t. 3.17 min; MS for C₁₅H₁₆FN₃O₃ m/z 306.3 (M+H)⁺.

W3

Step 6: Preparation of (S)-[3-(1-cyclopropyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester

Methyl chloroformate (0.055 ml, 0.715 mmol) is added dropwise to (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-cyclopropyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (Example 50, Step 5, 0.200 g, 0.476 mmol) and diisopropylethylamine (0.349 ml, 1.90 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. 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. 4.05 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.02 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 6.6, 9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 0.97 (m, 2H); MS for C₁₇H₁₈FN₃O₅ m/z 364.0 (M+H)⁺.

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



20

Step 1: 1-Cyclopropylmethyl-7-fluoro-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one

Crude (2,3-difluoro-5-nitrophenyl) acetic acid (2.50 g, 11.5 mmol) and (aminomethyl)cyclopropane (6 eq., 5.98 ml, 0.0691 mol) are mixed in DMSO (10 ml) and stirred at 45 °C for 20 hours. 2N Hydrochloric acid (40 ml) is added in one portion and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The resulting light yellow precipitate is filtered, washed with water and ether, and dried under vacuum to give the title compound as a yellow solid. HPLC r.t. 4.91 min; MS for C₁₂H₁₁FN₂O₃ m/z 251.2 (M+H)⁺.

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

Iron powder (0.995 g, 18.1 mmol) is added in small portion to a mixture of 1-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (1.00 g, 4.52 mmol) and ammonium chloride (2.40 g, 45.2 mmol) in ethanol (20 ml) and water (10 ml) at 90°C. The reaction mixture is stirred vigorously and heated for 60 minutes, cooled to room temperature, and diluted with dichloromethane (100 ml). The mixture is filtered through celite, the organic layer separated and washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and evaporated to give the title

compound as a dark brown solid. HPLC r.t. 3.13 min; MS for C₁₆H₁₈FN₃O₃ m/z 221.0 (M+H)⁺.

5 Step 3: Preparation of (R)-[3-(1-cyclopropylmethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

5-Amino-1-cyclopropylmethyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (1.00 g, 4.55 mmol), (S)-oxiranylmethyl-carbamic acid tert-butyl ester (0.79 g, 4.55 mmol) and lithium trifluoromethanesulfonate (0.618 g, 4.55 mmol) in acetonitrile (20 ml) are heated at 90 °C for 16 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, 10 dried (Na₂SO₄) and evaporated. Final purification by flash chromatography (70% ethyl acetate/hexane) gives the title compound as a white solid. HPLC r.t. 4.35 min; MS for C₂₀H₂₈FN₃O₄ m/z 394.1 (M+H)⁺.

15 Step 4: Preparation of (S)-[3-(1-cyclopropylmethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

Phosgene (20% solution in toluene, 1.50 ml, 14.1 mmol) is added to (R)-[3-(1-cyclopropylmethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.74 g, 1.88 mmol) and triethylamine (0.95 ml, 9.41 mmol) in dichloromethane (15 ml) at 0 °C and then stirred at 0 °C for 20 minutes. The mixture is 20 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 a white solid. HPLC r.t. 5.39 min; MS for C₂₁H₂₆FN₃O₅ m/z 420.1 (M+H)⁺.

25 Step 5: Preparation of (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-cyclopropylmethyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one

(S)-[3-(1-Cyclopropylmethyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.48 g, 1.14 mmol) is treated with 50% TFA/DCM (10 ml) for 60 minutes at room temperature. The reaction is evaporated and the 30 title compound isolated as the TFA salt. HPLC r.t. 3.61 min; MS for C₁₆H₁₈FN₃O₃ m/z 320.3 (M+H)⁺.

Step 6: Preparation of (S)-[3-(1-cyclopropyl-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester

35 Methyl chloroformate (0.070 ml, 0.858 mmol) is added dropwise to (R)-5-(5-aminomethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-cyclopropylmethyl-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one

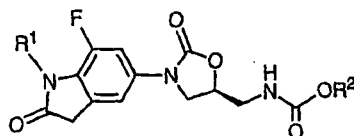
(0.300 g, 0.709 mmol) and diisopropylethylamine (0.37 ml, 2.13 mmol) in dichloromethane (15 ml) at 0°C. The reaction is stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm at room temperature. The reaction mixture is diluted with dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue is purified by PTLC (10%

- 5 MeOH/DCM) to give the title compound as an off white solid. HPLC r.t. 4.55 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.52 (1H), 7.39 (s, H), 7.35 (s, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.33 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.26-1.23 (m, 1H), 0.47-0.42 (m, 2H), 0.32-0.29 (m, 2H); MS for C₁₈H₂₀FN₃O₅ *m/z* 378.1(M+H)⁺.

CLAIMS

We Claim:

1. 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.

2. A compound of claim 1 wherein R^2 is methyl.

3. A compound of claim 2 wherein R^1 is methyl.

4. A compound of claim 2 wherein R^1 is isopropyl.

5. A compound of claim 2 wherein R^1 is ethyl, fluoroethyl, propyl, cyclopropyl, or cyclopropylmethyl.

6. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

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

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

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

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

DX

12. The bacteria infection of claim 7 which is ear infections, eye infections, respiratory tract infections, skin and skin structure infections, bacterial endocarditis, osteomyelitis, endocarditis or diabetic foot.
- 5 13. The bacteria infection of claim 7 which is caused by gram-positive bacteria, gram negative bacteria, anaerobic organisms, and acid-fast organisms.
14. The bacteria infection of claim 7 which is caused by bacteria comprising staphylococci, streptococci, Enterococci, Haemophilus, Moraxella, bacteroides, clostridia,
10 Mycobacteria, or Chlamydia.
15. The bacteria of claim 14 wherein staphylococci is *S. aureus* and *S. epidermidis*; wherein streptococci is *S. pneumoniae* or *S. pyogenes*; wherein Enterococci is *E. faecalis*; wherein Haemophilus is *H. influenzae*; wherein Moraxella is *M. catarrhalis*; and wherein
15 Mycobacteria is *M. tuberculosis*; or *Mycobacterium avium*.
16. The bacteria infections of claim 7 which is caused by multi-drug resistant *S. aureus*.
17. A compound of claim 1 which is (5S)-[3-(7-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-
20 1H-indol-5-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-carbamic acid methyl ester.
18. The compound of claim 17 wherein said compound is substantially free of its opposite enantiomer.
- 25 19. The compound of claim 17 wherein said compound is in at least 90% enantiomeric excess.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/000954

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

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/074282 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; POEL, TONI-JO) 2 September 2004 (2004-09-02) cited in the application the whole document	1-19
P,Y	WO 2006/016220 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC; LUEHR, GARY, WAYNE; JAIN, RAMA; RENSLO) 16 February 2006 (2006-02-16) the whole document	1-19

☐ 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

11 July 2006

Date of mailing of the international search report

18/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/000954

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004074282 A	02-09-2004	AU 2004213246 A1	02-09-2004
		BR 0406824 A	27-12-2005
		CA 2515984 A1	02-09-2004
		CN 1742008 A	01-03-2006
		EP 1599470 A1	30-11-2005
		HR 20050658 A2	31-12-2005
		MA 27661 A1	01-12-2005
		MX PA05008960 A	04-11-2005
WO 2006016220 A	16-02-2006	WO 2006016221 A1	16-02-2006
		NL 1029686 A1	07-02-2006

50

7-FLUORO-1,3-DIHIDRO-INDOL-2-ONA OXAZOLIDINONAS COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de 7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona oxazolidinona, su uso como agente antibacteriano, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a procedimientos para sus preparaciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La resistencia antibacteriana es un problema clínico global y de salud pública que ha emergido con alarmante rapidez en los años recientes y sin duda se incrementará en el próximo futuro. La resistencia es un problema en la comunidad así como en los entornos de la asistencia sanitaria, donde la transmisión de bacterias está amplificadas en gran medida. Debido a que la múltiple resistencia a fármacos es un problema creciente, los médicos están ahora confrontados con las infecciones para las que no hay terapia eficaz. Como resultado, se hacen importantes de manera creciente antibacterianos estructuralmente novedosos con un nuevo modo de acción en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Entre los agentes antibacterianos recientes, los compuestos de oxazolidinona son la clase sintética más reciente de antimicrobianos. Esta invención proporciona derivados de 7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona oxazolidinona como inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas para el tratamiento de infecciones graves provocadas por un número de patógenos

humanos y veterinarios, incluyendo múltiples cepas resistentes de bacterias.

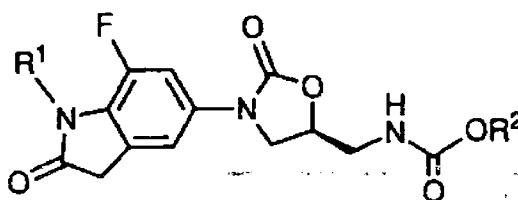
DESCRIPCIÓN DE LA INFORMACIÓN

El documento WO 2003072553 describe N-aril-2-oxazolidinona-5-carboxamidas que tienen actividad antibacteriana útil para tratar infecciones microbianas. El documento WO 200281470 describe compuestos de oxazolidinona útiles para tratar infecciones bacterianas. El documento WO 200073301 describe derivados de oxazolidinona bicíclicos útiles como agentes antimicrobianos. El documento WO 200032599 describe derivados de oxazolidinona útiles para el tratamiento de infecciones microbianas. El documento WO 200029396 describe derivados de 3-fenil-5-aminometil-oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos. El documento WO 9937630 describe derivados de oxazolidinona incluyendo bibliotecas combinatorias. El documento DE 19604223 describe nuevos compuestos de oxazolidinona sustituidos útiles como agentes antibacterianos. El documento DE 19649095 describe compuestos de 5-(acil-aminometil)-3-hetero-aril-oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos. El documento EP 694543 describe derivados de oxazolidinona heteroaril sustituido útiles como agentes antibacterianos. El documento EP 693491 describe derivados de 3-heteroaril-2-oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos. El documento EP 609905 describe derivados de indazolilo, bencimidazolilo, y benzofrizxolil oxazolidinona útiles como agentes antibacterianos. La patente de Estados Unidos 5164510 describe 5-indoliniloxazolidin-2-ona (s) útil (es) como agentes antibacterianos. El documento WO 04/074282 describe indolina oxazolidinonas y los derivados

de las mismas. La solicitud de patente provisional de Estados Unidos 60/599822 describe 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 la 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 vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I, procedimientos para tratar infecciones microbianas en un mamífero mediante la administración a un mamífero en 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

Salvo que se establezca otra cosa, los siguientes términos usados en la



memoria descriptiva y reivindicaciones tienen el significado proporcionado a continuación:

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

El término alquilo se refiere a grupos tanto lineales como ramificados, pero la referencia a un radical individual tal como "propilo" abarca solamente el radical de cadena lineal, mencionándose específicamente un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo".

El término "cicloalquilo C_3-5 " se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a cinco átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, y similares.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es en general seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye un vehículo que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano. "Un vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales vehículos.

El término "mamífero" se refiere a un ser humano o animales de sangre caliente que incluye ganado y animales de compañía. Ganado se refiere a animales adecuados para consumo humano de carne. Los ejemplos incluyen

cerdos, ganado vacuno, pollos, peces, pavos, conejos, etc. Los animales de compañía se refieren a animales mantenidos como mascotas tales como perros, gatos, etc.

El término “opcional” u “opcionalmente” significa que el episodio o circunstancia posteriormente descrito puede, pero no necesariamente, producirse, y que la descripción incluye ejemplos en los que el episodio o circunstancia se produce y ejemplos en los que no se produce.

El término “tratando” o “tratamiento” de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o 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, provocar regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

El término “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 gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

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

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la

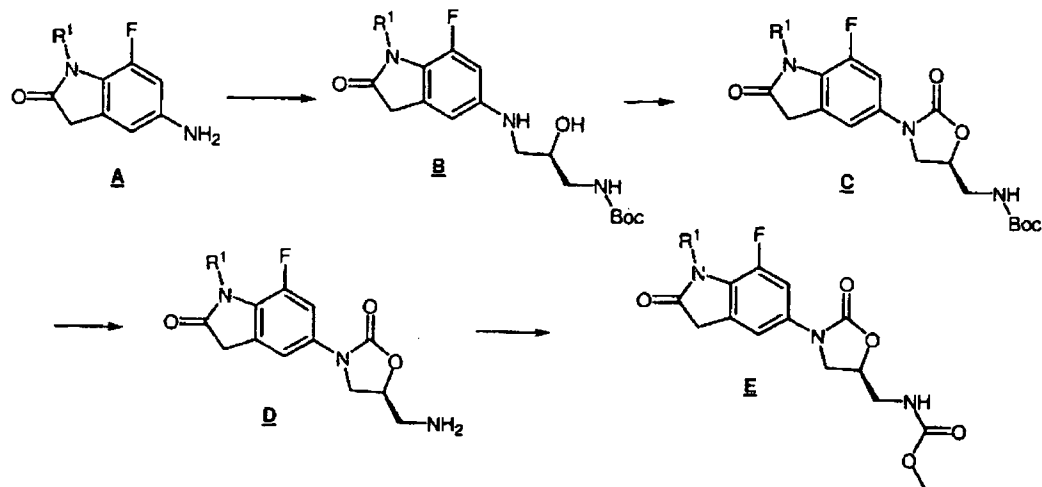
invención que tienen un centro quiral se pueden aislar en formas ópticamente activas y racémicas. También puede exhibir polimorfismo. Se entenderá que la presente invención abarca cualquier forma racémica ópticamente activa, polimórfica, tautómera, o estereoisómera, o mezcla de las mismas, de un compuesto de la invención, que posee las propiedades útiles descritas en esta memoria descriptiva, siendo bien sabido en la técnica cómo preparar las formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica que usa una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la actividad antiviral usando los ensayos convencionales descritos en esta memoria descriptiva, o usando otros ensayos similares que se conocen bien en la técnica.

Los compuestos de la presente invención se nombran generalmente de acuerdo con el sistema de nomenclatura de IUPAC o CAS. Se pueden usar abreviaturas, que conocen bien los expertos en la técnica (por ejemplo, "Ph" para fenilo, "Me" para metilo, "Et" para etilo, "h" para una hora u horas y "t a" para temperatura ambiente).

Los esquemas I y II describen la preparación de compuestos de la presente invención.

Los materiales de partida se preparan mediante procedimientos descritos en estos esquemas o mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

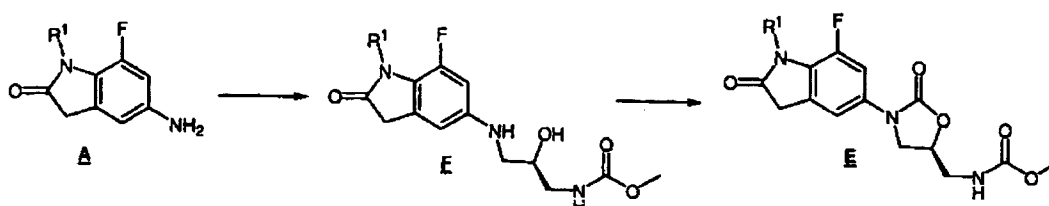
Esquema I



De acuerdo con el esquema I, la N-sustituida-5-amino-7-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (A) se hace reaccionar con éster terciutílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico en presencia de un ácido de Lewis tal como trifluorometanosulfonato de litio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura adecuada. El éster terciutílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico se puede preparar de manera conveniente siguiendo los procedimientos descritos en los documentos WO 02/32857 y WO 02/85849. El amino alcohol (B) puede someterse después a cierre del anillo usando 1,1-carbonilimidazol en disolventes tales como acetonitrilo o tetrahidrofurano a una temperatura apropiada o usando fosgeno en disolvente tal como cloruro de metileno o tolueno a una temperatura apropiada. El grupo Boc en (C) se puede desproteger en condiciones ácidas (usando ácidos tales como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico; referencia: T. W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, John Wiley & Sons) en un

disolvente adecuado tal como cloruro de metileno o dioxano. La amina en (D) además se puede convertir en el correspondiente carbamato de metilo tratando con cloroformiato de metilo o carbonato de dimetilo en presencia de bases adecuadas tales como trietilamina o piridina dando el compuesto (E).

Esquema II



En un esquema alternativo (esquema II) el compuesto (A) se puede hacer reaccionar con el éster metílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (documento WO 99/52855; US 6417403) como se describe en el documento EP 99/00097. El amino alcohol (E) puede someterse después a cierre del anillo proporcionando oxazolidinonas (E) usando 1,1-carbonilimidazol en disolventes tales como acetonitrilo o tetrahidrofurano a una temperatura apropiada o usando fosgeno en disolvente tal como cloruro de metileno o tolueno a una temperatura apropiada.

Los intermedios N-sustituido-5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona (A) se pueden preparar usando cualquiera de los procedimientos de síntesis descritos en J. A. Joule, Science of Synthesis, 2001, 10.13, p. 361 - 653.

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

Usos médicos y veterinarios

Se sabe que una clase de compuestos químicos, oxazolidinonas, genéricamente inhiben la monoamino oxidasa (MAO), la enzima responsable de prevenir elevación de la presión sanguínea aguda mediante la tiramina, amina de la dieta y endógena. De acuerdo con lo anterior, existe una demanda para descubrir antibióticos de oxazolidinona, que posean mínima actividad inhibidora de la MAO para reducir el riesgo de interacciones potenciales fármaco - fármaco. Se ha descubierto que, los compuestos de la presente invención tienen inesperadamente débil actividad inhibidora de la MAO, que indica que posee la capacidad de minimizar o eliminar las interacciones potenciales fármaco - fármaco ya que la fuerte inhibición de la monoamino oxidasa puede dar como resultado tasas de eliminación alteradas de otros compuestos metabolizados normalmente por ella, incluyendo varios compuestos farmacéuticos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de infecciones, infecciones por bacterias Gram - positivas provocadas mediante una diversidad de organismos bacterianos, incluyendo las que requieren terapia a largo plazo (> 28 días).

Los ejemplos de organismos bacterianos incluyen bacterias gram - positivas tales como estafilococos múltiple resistentes, por ejemplo *S. aureus* y *S. epidermidis*; estreptococos múltiple resistentes, por ejemplo *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*; y enterococos múltiple resistentes, por ejemplo *E. faecalis*; bacterias aerobias gram negativas 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 ácidorresistentes tal como *Mycobacteria*, por ejemplo, *M. tuberculosis*; y/o *Mycobacterium avium*. Otros ejemplos incluyen *Escherichia*, por ejemplo, *E. coli*, microbios intercelulares, por ejemplo, *Chlamydia* y *Rickettsia*.

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

Actividades antibacterianas y de inhibición de la monoamino oxidasa

La actividad antibacteriana *in vitro* de los compuestos de la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes procedimientos recomendados en (1) Comité Nacional para los Patrones Clínicos de Laboratorio (enero 2003), *Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically*, Appoved Standard (edición 6ª), M7-A6, NCCLS, Wayne,

PA; (2) Comité Nacional para los Patrones Clínicos de Laboratorio (marzo 2001), *Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria*, Approved Standard (edición 5ª), M11-A4, NCCLS, Wayne, PA; (3) Comité Nacional para los Patrones Clínicos de Laboratorio (enero 2003), *MIC testing supplemental tables*, M100-13 (para uso con M7-A6), NCCLS, Wayne, PA; y (4) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, y col., *Manual of Clinical Microbiology* (edición 8ª) Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003. La actividad antibacteriana se puede presentar en la forma de valor de CMI. El valor de CMI es la concentración más baja de fármaco que evitaba el crecimiento macroscópicamente visible en las condiciones del ensayo:

El siguiente procedimiento puede evaluar la actividad de inhibición de la monoamino oxidasa de los compuestos de la presente invención:

La inhibición de MAO-A y B se analizaron midiendo la inhibición de la conversión de un sustrato de la MAO, 1-metil-4-(1-metil-2-pirril)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, a su metabolito de dihidropiridinio ($\lambda = 421 \text{ nm}$). La concentración de sustrato era igual al valor de K_m (64 μM para la MAO - A y 43 μM para la MAO - B). La concentración de la MAO - A era 0,01 mg/ml, y la concentración de la MAO - B era 0,008 mg/ml. Cada inhibidor se ensayó a siete concentraciones. El porcentaje de inhibición a cada concentración se estableció con relación a la tasa de control no inhibida, y se calcularon los valores de CI_{50} y K_i . Un valor bajo de K_i indica que el inhibidor ensayado posee una capacidad de unión estrecha a la enzima MAO, de este modo, es un fuerte inhibidor de la MAO.

Los resultados de los ensayos de actividades antibacterianas y de inhibición de la monoamino oxidasa para los ejemplos 1 y 2 se muestran en la

tabla 1. Las actividades antibacterianas se muestran en la tabla 2.

Tabla 1

Parámetros	Ejemplo 1	Ejemplo 2
CMI ₉₀ (µg/ml) de <i>S. aureus</i> (LORSA)	4	4
CMI ₉₀ (µg/ml) de <i>S. pneumoniae</i> (LRSA)	4	2
CMI ₉₀ (µg/ml) de <i>E. faecalis</i> (VREF)	4	2
CMI ₉₀ (µg/ml) de <i>E. faecium</i> (VREF)	4	2
K _i (µM) de MAO - A	722	> 500
K _i (µM) de MAO - B	52,6	3,17

Tabla 2

Resultados de la CMI₉₀ (µg/ml) de la actividad antibacteriana *in vitro*

Nº de ejemplo	<i>S. aureus</i> UC-76 SA-1	<i>S. pneumoniae</i> SV1 SP-3	<i>E. faecalis</i> MGH-2 EF 1-1
3	4	4	2

4	4	4	2
5	8	4	8
6	8	8	8
7	4	4	4

Sales farmacéuticas

El compuesto de fórmula I se puede usar en su forma nativa o en forma de una sal. En los casos en los que se desea la formación de una sal de un ácido o sal básica no tóxica estable, puede ser apropiada la administración del compuesto en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen sales inorgánicas tales como sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, y las sales orgánicas tales como tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, etoglutarato, y glicerofosfato.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos convencionales 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 las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, o litio) o las sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Vías de administración

El uso terapéutico para tratar, o combatir, infecciones bacterianas en un mamífero (es decir, ser humano y animales), un compuesto de la presente invención o sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosal, o intestinal.

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

Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de áreas infecciosas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación local, tales como ojos, oídos, incluyendo infecciones del oído externo y medio, vaginal, herida abierta, pieles incluyendo la piel superficial y las estructuras dérmicas inferiores, u otras como tracto intestinal inferior. También incluye distribución transdérmica para generar un efecto sistémico.

La administración rectal incluye la forma de supositorios.

La administración transmucosal incluye aplicaciones de aerosol o inhalación nasal.

Las vías preferidas de administración son oral y parenteral.

Composición/Formulación

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, disolución, granulación, formación de

grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento, liofilización convencionales o secado por pulverización.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones, que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen en forma de comprimidos, píldoras, pastillas masticables, grageas, cápsulas, líquidos, soluciones, emulsiones, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por el paciente. Un vehículo puede ser al menos una sustancia, que también puede funcionar como un diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglutinante, agente disgregante de comprimidos, y agente encapsulador. Los ejemplos de vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, sacarosa, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, almidones, gelatina, materiales celulósicos, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao o polvo, polímeros tales como polietilenglicoles y otros materiales farmacéuticamente aceptables.

Los núcleos de las grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcares

concentradas que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Los materiales colorantes o pigmentos se pueden añadir a los revestimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de los compuestos activos.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión 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 estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, cremofor, capmul, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga. También se pueden añadir a estas formulaciones estabilizadores.

Las composiciones en formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, se pueden proporcionar soluciones de los compuestos de esta invención disueltas en agua y sistemas de agua - propilenglicol y agua - polietilenglicol, conteniendo opcionalmente agentes colorantes convencionales, agentes aromatizantes, estabilizadores y espesantes adecuados.

Los compuestos también se pueden formular para administración parenteral, por ejemplo, inyección, inyección de bolo o infusión continua. Las

formulaciones para administración parenteral se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener materiales de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes.

Para inyección, los compuestos de la invención se pueden formular en solución acuosa, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles o tampón de solución salina fisiológica. Los agentes de tamponación adecuados incluyen --ortofosfato trisódico, bicarbonato sódico, citrato sódico; 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 de los compuestos activos 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 materiales tales como liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados y/o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, exenta

de pirógenos, antes de uso.

Para la administración de supositorios, los compuestos se pueden formular también mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y otros glicéridos.

Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se pueden distribuir convenientemente mediante una pulverización en aerosol en forma de solución, polvo seco, o suspensiones. El aerosol puede usar un envase presurizado o un nebulizador y un propulsor adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede controlar proporcionando una válvula para distribuir una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para uso en un inhalador se pueden formular conteniendo una base de polvo tal como lactosa o almidón.

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

ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

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

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también se pueden formular como preparaciones de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden estar en forma de implantes. Un compuesto de esta invención se puede formular para esta vía de administración con polímeros adecuados, materiales hidrófobos, o en forma de un derivado ligeramente soluble tal como, sin limitación, una sal ligeramente soluble.

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

Dosificación

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen las composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito pretendido, es decir, el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas. Más

específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

La cantidad de componente activo, que es el compuesto de esta invención, en la composición farmacéutica y forma de dosificación unitaria de la misma puede variar o ajustarse ampliamente dependiendo de la forma de administración, la eficacia 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 técnica. Generalmente, la cantidad de componente activo-variará entre 0,5% y 90% en peso de la composición.

Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de dosificación del componente activo estará en el intervalo entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requerimientos de cada sujeto y la gravedad de la infección bacteriana que se está tratando. De media, la cantidad eficaz de componente activo está entre aproximadamente 200 mg y 800 mg y preferiblemente 600 mg al día.

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



También, se entiende que la dosificación inicial administrada se puede aumentar más allá del límite superior con el fin de lograr rápidamente la concentración en plasma deseada. Por otra parte, la dosificación inicial puede ser menor que la óptima y la dosificación diaria se puede aumentar progresivamente durante el curso del tratamiento dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria también se puede dividir en dosis múltiples para administración, por ejemplo, dos a cuatro veces al día.

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

Los compuestos de esta invención se pueden preparar de acuerdo con uno o más de los procedimientos descritos más adelante. Todos los materiales de partida están o bien comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos que serían bien conocidos por los expertos en química orgánica. También, en la descripción de las preparaciones, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

m a = multiplete ancho

BOC = *terc*-butoxicarbonilo

d a = doblete ancho

s a = siglete ancho

t a = triplete ancho

CDI = carbodiimidazol

d = doblete

91

dd = doblete de dobletes

d c = doblete de cuartetos

d t = doblete de tripletes

d m = doblete de multipletes

DMF = dimetilformamida

DMAP = dimetilaminopiridina

DIEA = diisopropiletilamina

DMSO = dimetil sulfóxido

eq. = equivalentes

g = gramos

h = horas

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

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

LG = grupo saliente

m = multiplete

M = molar

M% = porcentaje de moles

máx = máximo

meq = miliequivalente

mg = miligramo

mm = mililitro

mmol = milimol

c = cuartete

s = singlete

t o tr = triplete

TBS = tributilsililo

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía en capa fina

p-TLC = cromatografía en capa fina preparativa

μ l = microlitro

N = normalidad

MeOH = metanol

DCM = diclorometano

HCl = ácido clorhídrico

ACN = acetonitrilo

EM = espectrometría de masas

t a = temperatura ambiente

EtOAc = acetato de etilo

EtO = etoxi

Ac = acetato

NMP = 1-metil-2-pirrolidinona

μ l = microlitro

J = constante de acoplamiento

RMN = resonancia magnética nuclear

MHz = megahercio

Hz = hercio

m/z = relación masa a carga

min = minutos

73

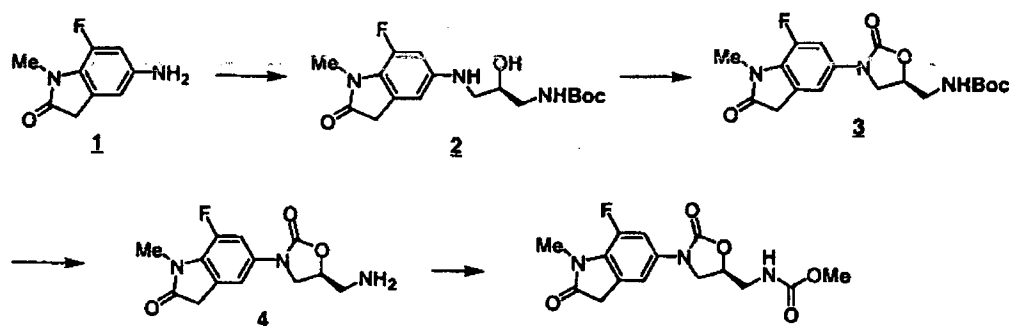
Boc = *tert*-butoxicarbonilo

CBZ = benciloxycarbonilo

DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida

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

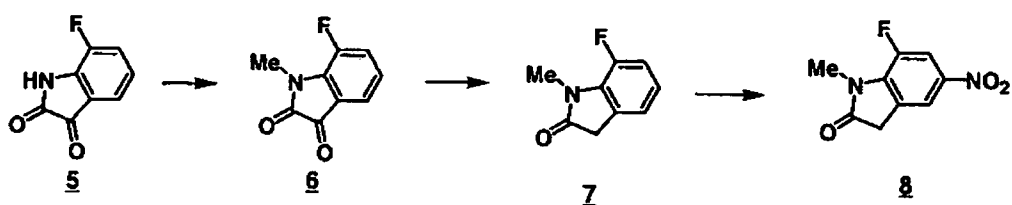
Ejemplo 1 Preparación del éster metílico del ácido (5S)-[3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico



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

(8)

Procedimiento A



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

7-Fluoro-1H-indol-2,3-diona (5), preparado de acuerdo con el procedimiento de Gassman como se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.188.325, (3,00 gramos, 0,182 moles), yodometano (3,40 ml, 0,545 moles) y carbonato de potasio (4,92 g, 0,0363 moles) en DMF (15 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua fría y el precipitado resultante se filtra y se seca proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 4,01 minutos, EM para $C_9H_6FNO_2$ m/z 180,0 ($M + H$)⁺.

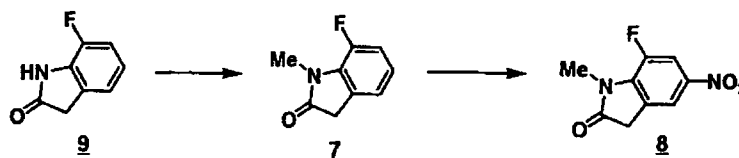
Etapa 1 b: Preparación de 7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (7)

7-fluoro-1-metil-1H-indol-2,3-diona (6, 2,48 g, 0,0138 moles) se calienta con hidrazina hidrato pura (30 ml) a 130°C durante 30 minutos. La mezcla se enfría, se diluye con agua con hielo y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 4,07 minutos; EM para C_9H_8FNO m/z 165,16 ($M + H$)⁺.

Etapa 1 c: Preparación de 7-fluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (8)

7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (7, 2,00 g, 0,0119 moles) se añade por partes a ácido nítrico al 70% (10 ml) a -10°C. Después de que la adición se ha completado, la reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y después se agita durante 20 horas. La mezcla se diluye con agua con hielo y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua, y se seca a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 4,40 minutos.

Procedimiento B



Etapa 1 a: Preparación de 7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (7)

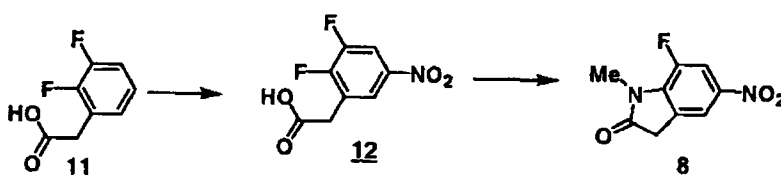
Éstea es similar al procedimiento descrito en G. W. Rewcastle, B. D. Palmer, E. M. Dobrusin, D. W. Fry, A. J. Kracker y W. A. Deny, *Journal Of Medicinal Chemistry*, 1994, 37 2033- 2042. Una suspensión de la 7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (9, 1,0 g, 6,62 mmoles) en H₂O (30 ml) y NaOH (0,397 g, 9,92 mmoles, 1,50 eq.) se trató con sulfato de dimetilo (1,24 g, 9,86 mmoles, 1,49 eq., 0,933 ml; añadidos todos a la vez) y se calentó hasta 100°C durante aproximadamente 10 minutos y después se dejó enfriar hasta aproximadamente 50°C. Se añadieron 1,0 eq. adicional de NaOH (0,265 g) y después 1 eq. adicional de sulfato de dimetilo (0,835 g, 0,626 ml). Se calentó de nuevo hasta 100°C durante aproximadamente 10 minutos. Después se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se agitó y después los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron varias veces con agua y se secaron en un embudo buchner a vacío durante toda una noche produciendo el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (CLOROFORMO-D, 400 MHz) δ ppm 3,4 (d, J = 2,5 Hz, 3 H), 3,5 (s, 2 H), 6,9 (m, 3 H).

Etapa 1 b: Preparación de 7-fluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (8)

28

A una suspensión en agitación de ácido trifluoroacético (15 ml) y nitrato de sodio (0,381 g, 4,48 mmoles) se añadió 7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (7, 0,740 g, 4,48 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas y media el material se vertió en agua con hielo, se retiró por filtración dando como resultado un precipitado. Se secó sobre un embudo buchner a vacío durante toda una noche proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (CLOROFORMO- D , 400 MHz) δ ppm 3,4 (d, $J = 2,7$ Hz, 3 H), 3,6 (s, 2 H), 8,0 (m, 2 H).

Procedimiento C



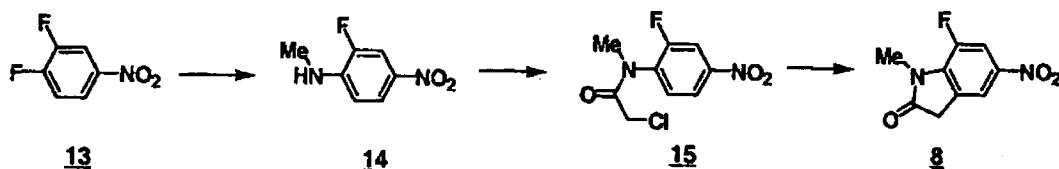
Etapas 1 a: Preparación de ácido (2,3-difluoro-5-nitrofenil)acético (12)

Se disolvió el ácido (2,3-difluoro-fenil)acético (11, 5 g, 0,0290 moles) en ácido sulfúrico concentrado (20 ml) y la solución resultante se enfrió hasta -10°C con agitación vigorosa. Se añade gota a gota una solución de ácido nítrico (1,88 ml, 69,3%, 0,0290 moles) y ácido sulfúrico (2 ml) a una velocidad tal que la temperatura permanece por debajo de -5°C . La suspensión espesa se agita durante 15 minutos y después se vierte en hielo. El precipitado blanco resultante se filtra y se seca a vacío (6,3 g, 99%) y consta de una mezcla 50/50 de regioisómeros 5 y 6- NO_2 adecuados para uso directamente en la siguiente etapa.

Etapa 1 b: Preparación de 7-fluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidroindol- 2-ona
(8)

Se mezclan el ácido (2,3-difluoro-5-nitrofenil)acético bruto (12, 1,00 g, 0,00461 moles) y una solución al 40% de metilamina en agua (3 eq., 1,20 ml, 0,0138 moles) en DMSO (5 ml) y se agita a 45°C durante 1 hora. Se añade ácido clorhídrico 2 N (20 ml) de una vez y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y el extracto se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se seca (MgSO₄) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo al 50%/hexano) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 4,4 min.

Procedimiento D



Etapa 1 a: Preparación de (2-fluoro-4-nitro-fenil)-metil-amina (14)

A 3,4-difluoro-nitrobenceno (13, 5,0 g, 31,4 mmoles) recogido en dimetil sulfóxido (30 ml) se añadió metilamina acuosa al 40% por partes. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con 150 ml de agua y el precipitado resultante se filtró y se secó a vacío obteniendo un sólido (5,34 g) con un rendimiento aislado de 98%.



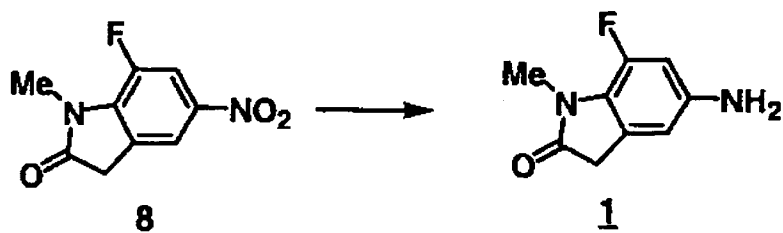
Etapa 1 b: Preparación de 2-cloro-N-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-N-metil-acetamida (15)

Se añade cloruro de cloroacetilo (1,87 ml, 0,0235 moles) a (2-fluoro-4-nitro-fenil)-metil-amina (14, 2,00 g, 0,0118 moles) en tolueno (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se evapora a vacío y el residuo se tritura con etanol proporcionando el compuesto del título en forma de sólido de color blanco. HPLC t. de r. 4,57 minutos; EM para $C_9H_8ClFN_2O_3$ m/z 247 (M + H)⁺.

Etapa 1 c: Preparación de 7-fluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (8)

Siguiendo el procedimiento descrito por Hennessy y Buchwald en J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 12084 - 12085, 2-cloro-N-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-N-metil-acetamida (15, 1,00 g, 4,05 moles), acetato de paladio (27,3 mg, 0,122 mmoles) y 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (72,5 mg, 0,243 mmoles) se colocan en una atmósfera de nitrógeno, y se añaden tolueno (20 ml) y trietilamina (0,85 ml, 6,08 mmoles) mediante jeringa. La reacción se calienta a 80°C durante 4 horas y después se evapora hasta sequedad. El residuo oscuro se purifica mediante PTLC (diclorometano) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco - naranja claro. HPLC t. de r. 4,4 minutos.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1)



Procedimiento A

Se añade hierro en polvo (2,27 g, 0,0405 moles) en pequeñas porciones a 7-fluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 1 c, 2,13 g, 0,0101 moles) y cloruro amónico (5,30 g, 0,101 moles) en etanol (100 ml) y agua (50 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 30 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente, y se diluye con diclorometano (100 ml). La mezcla se filtra a través de celita, se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 2,17 minutos; EM para $C_9H_9FN_2O$ m/z 181,0 ($M + H$)⁺.

Procedimiento B

A 7-fluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (**8**, 1 g, 4,76 mmoles) recogido en tetrahidrurano (50 ml) en un agitador Parr y se añade níquel Raney (g) y el recipiente de reacción se presuriza con hidrógeno a 50 psi (344,83 kPa). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 12 horas. El catalizador se retiró por filtración y se evaporaron los disolventes obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 3,1 (s, 3 H), 3,4 (s, 2 H), 5,0 (s, 2 H), 6,2 (dd, J = 13,9, 2,0 Hz, 1 H), 6,3 (s,



1 H).

Etapla 3: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido (5R)-[3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (2)

5-Amino-7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (1, 1,72 g, 9,54 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (1,66 g, 9,54 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (1,46 g, 9,54 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se calientan a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. La purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 70%/ hexano) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 3,75 minutos; EM para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 354 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapla 4: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido (5S)-[3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (3)

Se añade fosgeno (solución al 20% en tolueno, 2,70 ml, 0,0276 moles) al éster *terc*-butílico del ácido (5R)-[3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (2, 1,30 g, 0,00368 moles) y trietilamina (2,55 ml, 0,0184 moles) en diclorometano (15 ml) a 0°C y se agita durante 30 minutos. La mezcla se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 65 a 75%/hexano) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 4,68 minutos; EM para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$ m/z 380 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

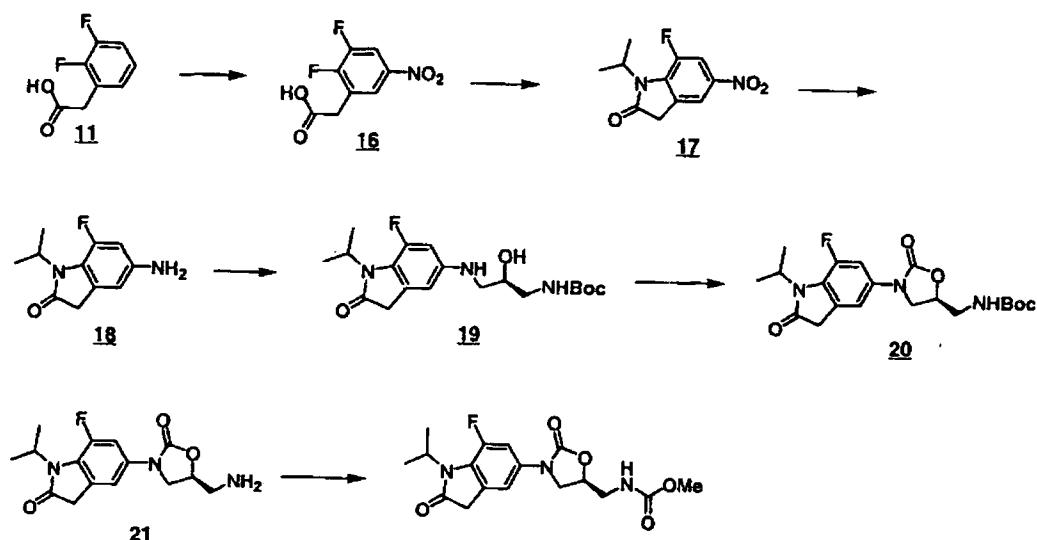
Etapa 5: Preparación de 5-(5R-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (4)

El éster *terc*-butílico del ácido (5S)-[3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (3, 0,320 g, 0,843 mmoles) se trata con TFA al 50%/DCM (4 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se evapora y el producto se aísla como la sal de TFA. HPLC t. de r. 2,84 minutos; EM para $C_{13}H_{14}FN_3O_3$ m/z 280 ($M + H$)⁺.

Etapa 6: Preparación del éster metílico del ácido (5S)-[3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añade gota a gota cloroformiato de metilo (0,099 ml, 1,25 mmoles) a 5-(5R-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1,3-dihidroindol-2-ona (4, 0,330 g, 0,838 mmoles) y diisopropiletilamina (0,612 ml, 3,35 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua, ácido cítrico y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 3,75 minutos; 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,30 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 2,1, 14 Hz, 1 H), 5,14 (s a, 1 H), 4,73 - 4,81 (m, 1 H), 4,02 (t, J = 9 Hz, 1 H), 3,80 (dd, J = 6,6, 9 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,55 (s, 2 H), 3,50 - 3,65 (m, 2 H), 3,40 (d, J = 2,4 Hz, 3 H); EM para $C_{15}H_{16}FN_3O_5$ m/z 338 ($M + H$)⁺.

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



Etapa 1: Preparación de ácido (2,3-difluoro-5-nitrofenil)acético (16)

Ácido (2,3-difluoro-fenil)-acético (11, 5 g, 0,0290 moles) se disuelve en ácido sulfúrico concentrado (20 ml) y la solución resultante se enfría hasta -10°C con agitación vigorosa. Una solución de ácido nítrico (1,88 ml, 69,3%, 0,0290 moles) y ácido sulfúrico (2 ml) se añade gota a gota a una velocidad tal que la temperatura permanece por debajo de -5°C. La suspensión espesa se agita durante 15 minutos y después se vierte en hielo. El precipitado resultante se filtra y se seca a vacío (6,3 g, 99%) y consiste en una mezcla 50/50 de regioisómeros 5 y 6-NO₂ adecuados para usar directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de 7-fluoro-1-isopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (17)

Se mezclan el ácido (2,3-difluoro-5-nitrofenil)acético bruto (16, 1,00 g, 0,00461 moles) e isopropilamina (6 eq., 2,35 ml, 0,0276 moles) en DMSO (5 ml) y se agita a 45°C durante 1 hora. Se añade ácido clorhídrico 2 N (20 ml) de



una vez y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y éter, y se seca a vacío (0,39 g, 35%); HPLC t. de r. 5,31 min.

Etapa 3: Preparación de 5-amino-7-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (18)

Se añade hierro en polvo (0,854 g, 15,3 mmoles) por partes a una mezcla de 7-fluoro-1-isopropil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (17, 0,91 g, 3,82 mmoles) y cloruro de amonio (2,04 g, 38,2 mmoles) en etanol (50 ml) y agua (25 ml) a 90°C. La reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 30 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente, y se diluye con diclorometano (150 ml). La mezcla se filtra a través de celita, se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 2,97 minutos; EM para $C_{11}H_{13}FN_2O$ m/z 209,1 ($M + H$)⁺.

Etapa 4: Preparación del éster *terc*-butilico del ácido (5R)-[3-(7-fluoro-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (19)

5-Amino-7-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (18, 2,33 g, 11,2 mmoles), éster *terc*-butilico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (1,94 g, 11,2 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (1,73 g, 11,2 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se calientan a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. La purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 70%/ hexano) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 4,32 minutos; EM para $C_{19}H_{28}FN_3O_4$ m/z 382,3 ($M + H$)⁺.

32

Etapa 5: Preparación del éster *terc*-butilico del ácido (5S)-[3-(7-fluoro-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (20)

Se añade fosgeno (solución al 20% en tolueno, 3,53 ml, 36,2 mmoles) al éster *terc*-butilico del ácido (5R)-[3-(7-fluoro-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (19, 1,84 g, 4,82 mmoles) y trietilamina (3,33 ml, 24,1 mmoles) en diclorometano (20 ml) a 0°C. La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora proporcionando el compuesto del título adecuado para usar directamente en la siguiente etapa. HPLC t. de r. 5,28 minutos; EM para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5$ m/z 408 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapa 6: Preparación de 5-(5R-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-indol-2-ona (21)

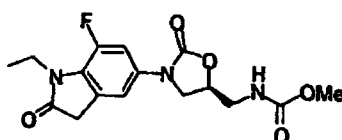
El éster *terc*-butilico del ácido (5S)-[3-(7-fluoro-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (20, 0,345 g, 0,665 mmoles) se trata con TFA al 50%/DCM (4 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se evapora y el producto se aísla como la sal de TFA. HPLC t. de r. 3,43 minutos; EM para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ m/z 308 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapa 7: Preparación del éster metílico del ácido (5S)-[3-(7-fluoro-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-

05

carbámico (Ejemplo 2)

Se añade gota a gota cloroformiato de metilo (0,097 ml, 1,26 mmoles) a 5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidroindol-2-ona (21, 0,335 g, 0,842 mmoles) y diisopropiletilamina (0,616 ml, 3,37 mmoles) en diclorometano (4 ml) a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua, ácido cítrico y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica proporcionado el compuesto del título en forma de un sólido. HPLC t. de r. 4,42 minutos; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,33 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 2,1, 14 Hz, 1 H), 5,14 (s a, 1 H), 4,80 - 4,92 (m, 1 H), 4,75 - 4,84 (m, 1 H), 4,05 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 3,81 (dd, J = 6,6, 9 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 3,52 - 3,65 (m, 2 H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); EM para C₁₇H₂₀FN₃O₅ m/z 366 (M + H)⁺.

Ejemplo 3 Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-etil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico**Etapas 1: Preparación de 1-etil-7-fluoro-1H-indol-2,3-diona**

7-Fluoro-1H-indol-2,3-diona (preparada de acuerdo con el procedimiento de Gassman como se describe en la patente de Estados Unidos Nº 4.188.325, (4,00 gramos, 24,2 mmoles), yodoetano (3,87 ml, 48,5 mmoles) y carbonato de potasio (6,61 g, 48,5 mmoles) en DMF (20 ml) se agitan a temperatura

96

ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua fría y el precipitado resultante se filtra y se seca proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. HPLC t. de r. 4,48 minutos, EM para $C_{10}H_8FNO_2$ m/z 193,9 ($M + H$)⁺.

Etapa 2: Preparación de 1-etil-7-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona

1-Etil-7-fluoro-1H-indol-2,3-diona (3,60 g, 18,6 mmoles) se calienta con hidrato de hidrazina puro (15 ml) a 130°C durante 60 minutos. La mezcla se enfría, se diluye con agua con hielo y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. HPLC t. de r. 4,60 minutos, EM para $C_{10}H_{10}FNO$ m/z 198,1 ($M + H$)⁺.

Etapa 3: Preparación de 1-etil-7-fluoro-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

1-Etil-7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (3,45 g, 19,3 mmoles) se añade por partes a una mezcla de nitrato sódico (1,64 g, 19,3 mmoles) y ácido trifluoroacético (60 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se diluye con agua con hielo y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua, y se seca a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido parduzco - amarillo. HPLC t. de r. 4,88 minutos, EM para $C_{10}H_9FN_2O_3$ m/z 223,0 ($M - H$)⁻.

Etapa 4: Preparación de 5-amino-1-etil-7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade hierro en polvo (3,84 g, 68,7 mmoles) en pequeñas partes a 1-etil-7-fluoro-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (3,85 g, 17,2 mmoles) y cloruro de



amonio (8,94 g, 171 mmoles) en etanol (150 ml) y agua (75 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 30 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente, y se diluye con diclorometano (600 ml). La mezcla se filtra a través de celita, se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. HPLC t. de r. 2,60 minutos; EM para $C_{10}H_{11}FN_2O$ m/z 195,0 (M + H)⁺.

Etapa 5: Preparación del éster *terc*-butilico del ácido (R)-[3-(1-etil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico

5-Amino-1-etil-7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,25 g, 11,6 mmoles), éster *terc*-butilico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (2,00 g, 11,6 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (1,80 g, 11,6 mmoles) en acetonitrilo (12 ml) se calientan a 90°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. La purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 70%/hexano) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color amarillo - marrón. HPLC t. de r. 3,95 minutos; EM para $C_{18}H_{26}FN_3O_4$ m/z 368,3 (M + H)⁺.

Etapa 6: Preparación del éster *terc*-butilico del ácido (S)-[3-(1-etil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añade fosgeno (solución al 20% en tolueno, 3,58 ml, 36,7 mmoles) al éster *terc*-butilico del ácido (R)-[3-(1-etil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (1,80 g, 4,89 mmoles) y trietilamina (3,38



ml, 24,5 mmoles) en diclorometano (20 ml) a 0°C y se agita durante 30 minutos. La mezcla se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro. HPLC t. de r. 4,92 minutos; EM para C₁₉H₂₄FN₃O₅ m/z 394,1 (M + H)⁺.

Etapla 7: Preparación de (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-etil-7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

El éster *terc*-butílico del ácido (S)-[3-(1-etil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (0,325 g, 0,826 mmoles) se trata con TFA al 50%/DCM (4 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se evapora y el producto se aísla como la sal de TFA. HPLC t. de r. 3,13 minutos; EM para C₁₄H₁₆FN₃O₃ m/z 294,0 (M + H)⁺.

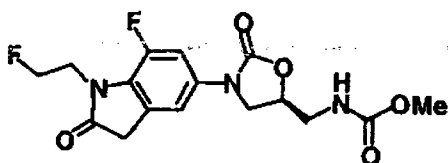
Etapla 8: Preparación del éster metílico del ácido (S)-[3-(1-etil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añade gota a gota cloroformiato de metilo (0,117 ml, 1,53 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-etil-7-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (0,414 g, 1,02 mmoles) y diisopropiletilamina (0,709 ml, 4,06 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica mediante PTLC (MeOH al 5%/DCM) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. HPLC t. de r. 4,04 minutos; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,30 (s, 1 H), 7,23 (dd,

3a

J = 2, 13,2 Hz, 1 H), 5,13 (t, 1 H), 4,74 - 4,81 (m, 1 H), 4,03 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,90 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,80 (dd, J = 6,8, 9,2 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,53 - 3,67 (m, 2 H), 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); EM para $C_{16}H_{18}FN_3O_5$ m/z 352,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 4 Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-[7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico



Etapa 1: Preparación de 7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-1H-indol-2,3-diona

7-Fluoro-1H-indol-2,3-diona (preparada de acuerdo con el procedimiento de Gassman como se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.188.325, (2,00 gramos, 12,1 mmoles), 1-yodo-2-fluoroetano (4,21 g, 24,2 mmoles) y carbonato de potasio (3,30 g, 24,2 moles) en DMF (20 ml) se agitan a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua fría y el precipitado resultante se filtra y se seca proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. HPLC t. de r. 4,18 minutos, EM para $C_{10}H_7F_2NO_2$ m/z 212,1 (M + H)⁺.

Etapa 2: Preparación de 7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidroindol-2-ona

7-Fluoro-1-(2-fluoro-etil)-1H-indol-2,3-diona (1,04 g, 4,92 mmoles) se

calienta con hidrato de hidrazina puro (10 ml) a 130°C durante 20 minutos. La mezcla se enfría, se diluye con agua con hielo y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. HPLC t. de r. 4,36 minutos, EM para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$ m/z 198,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapa 3: Preparación de 7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

7-Fluoro-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,880 g, 0,0119 moles) se añade por partes a ácido nítrico al 70% (8 ml) a -10°C. Después de que la adición está completa, la reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se deja agitar durante 24 horas. La mezcla se diluye con agua con hielo y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua, y se seca a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro. HPLC t. de r. 4,65 minutos, EM para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ m/z 243,3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapa 4: Preparación de 5-amino-7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade hierro en polvo (0,416 g, 7,43 mmoles) en pequeñas partes a 7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (etapa 3, 0,45 g, 1,86 mmoles) y cloruro de amonio (0,987 g, 18,6 mmoles) en etanol (40 ml) y agua (20 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 30 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente, y se diluye con diclorometano (100 ml). La mezcla se filtra a través de celita, se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se

al

evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón oscuro. HPLC t. de r. 2,34 minutos; EM para $C_{10}H_{10}F_2N_2O$ m/z 213,2 ($M + H$)⁺.

Etapla 5: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido (R)-{3-[7- fluoro-1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propil}-carbámico

5-Amino-7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,39 g, 1,84 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (0,319 g, 1,84 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,283 g, 1,84 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) se calientan a 90°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. La purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 70%/ hexano) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color amarillo - marrón. HPLC t. de r. 3,92 minutos; EM para $C_{18}H_{25}F_2N_3O_4$ m/z 386,1 ($M + H$)⁺.

Etapla 6: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido (S)-{3-[7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico

Se añade fosgeno (solución al 20% en tolueno, 0,414 ml, 4,24 mmoles) al éster *terc*-butílico del ácido (R)-{3-[7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-2-hidroxi-propil}-carbámico (0,150 g, 0,424 mmoles) y trietilamina (0,295 ml, 2,12 mmoles) en diclorometano (3 ml) a 0°C y se agita durante 30 minutos. La mezcla se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora proporcionando el compuesto del

02

título en forma de un sólido de color marrón claro. HPLC t. de r. 4,70 minutos; EM para $C_{19}H_{23}F_2N_3O_5$ m/z 380,3 ($M + H$)⁺.

Etapa 7: Preparación de (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

El éster *terc*-butilico del ácido (S)-{3-[7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-carbámico (etapa 6, 0,15 g, 0,395 mmoles) se trata con TFA al 50%/DCM (3 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se evapora y el producto se aísla como la sal de TFA. HPLC t. de r. 2,86 minutos; EM para $C_{14}H_{15}F_2N_3O_3$ m/z 280,0 ($M + H$)⁺.

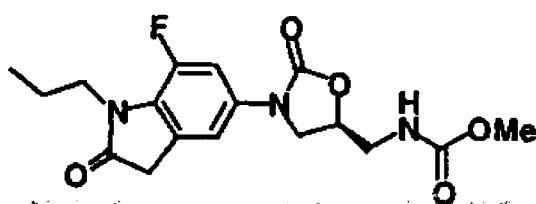
Etapa 8: Preparación del éster metílico del ácido (S)-[3-(7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añade gota a gota cloroformiato de metilo (0,022 ml, 0,282 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-1-(2-fluoro-etil)-1,3-dihidroindol-2-ona (0,080 g, 0,188 mmoles) y diisopropiletilamina (0,137 ml, 0,752 mmoles) en diclorometano (2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante PTLC (MeOH al 5%/DCM) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC t. de r. 3,93 minutos; 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,32 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 4,75 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,57 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,22 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,14 (t, J = 4,8 Hz, 1 H),

013

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

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



Etapa 1: Preparación de 7-fluoro-5-nitro-1-propil-1,3-dihidroindol-2-ona

Se mezclan el ácido (2,3-difluoro-5-nitrofenil)acético bruto (2,00 g, 9,2 mmoles) y n-propilamina (6 eq., 4,54 ml, 0,0553 moles) en DMSO (10 ml) y se agitan a 50°C durante 2 horas. Se añade ácido clorhídrico 2 N (40 ml) de una vez y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado de color amarillo claro resultante se filtra, se lava con agua y se seca a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo al 20%/hexano) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. HPLC t. de r. 5,40 min; EM para $C_{11}H_{11}FN_2O_3$ m/z 239,1 (M + H)⁺.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-7-fluoro-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade hierro en polvo (0,855 g, 15,3 mmoles) en pequeñas partes a

UP

una 7-fluoro-5-nitro-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,910 g, 3,82 mmoles) y cloruro de amonio (2,02 g, 38,2 mmoles) en etanol (60 ml) y agua (30 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 60 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente, y se diluye con diclorometano (300 ml). La mezcla se filtra a través de celita, se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón oscuro. HPLC t. de r. 3,03 minutos; EM para $C_{11}H_{13}FN_2O$ m/z 209,0 (M + H)⁺.

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

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

Etapa 4: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido (R)-[3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxipropil]-carbámico

5-Amino-7-fluoro-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,500 g, 2,40 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (0,417 g, 2,40 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,368 g, 2,40 mmoles) en acetonitrilo (8 ml)

se calientan a 90°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. La purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 70%/ hexano) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. HPLC t. de r. 4,30 minutos; EM para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 382,3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapas 5: Preparación del éster *terc*-butilico del ácido (S)-[3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añade fosgeno (solución al 20% en tolueno, 0,770 ml, 7,86 mmoles) al éster *terc*-butilico del ácido (R)-[3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,400 g, 1,05 mmoles) y trietilamina (0,726 ml, 5,24 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C y se agita durante 30 minutos. La mezcla se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro. HPLC t. de r. 5,28 minutos; EM para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5$ m/z 408,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapas 6: Preparación de (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-1-propil-1,3-dihidro-indol-2-ona

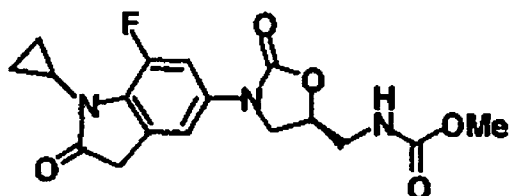
El éster *terc*-butilico del ácido (S)-[3-(7-fluoro-2-oxo-1-propil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (0,20 g, 0,491 mmoles) se trata con TFA al 50%/DCM (4 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se evapora y el producto se aísla como la sal de TFA. HPLC t. de r. 3,43 minutos; EM para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ Peso Molecular = 307,32 m/z 308,0 ($\text{M} +$

H)⁺.

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

Se añade gota a gota cloroformiato de metilo (0,038 ml, 0,480 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-1propil-1,3-dihidroindol-2-ona (0,135 g, 0,320 mmoles) y diisopropiletilamina (0,235 ml, 1,28 mmoles) en diclorometano (3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se purifica mediante PTLC (MeOH al 5%/DCM) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC t. de r. 4,40 minutos; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,30 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 4,02 (t, J = 9 Hz, 1 H), 3,77 - 3,82 (m, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 3,49 - 3,63 (m, 2 H), 1,69 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); EM para C₁₇H₂₀F₂N₃O₅ m/z 366,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 6 Preparación de éster metílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico



Etapa 1: Preparación de 1-ciclopropil-7-fluoro-5-nitro-1,3- dihidroindol-2-ona

Se mezclan el ácido (2,3-difluoro-5-nitrofenil)acético bruto (2,50 g, 11,5 mmoles) y ciclopropilamina (6 eq., 4,78 ml, 0,0691 moles) en DMSO (10 ml) y se agitan a 50°C durante 20 horas. Se añade ácido clorhídrico 2 N (40 ml) de una vez y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado de color amarillo claro resultante se filtra, se lava con agua y se seca a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo al 20%/hexano) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillito. HPLC t. de r. 4,90 min; EM para $C_{11}H_9FN_2O_3$ m/z 235,0 (M - H)⁻.

Etapa 2: Preparación de 5-amino-1-ciclopropil-7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se añade hierro en polvo (0,994 g, 17,8 mmoles) en pequeñas partes a 1-ciclopropil-7-fluoro-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,05 g, 4,44 mmoles) y cloruro de amonio (2,32 g, 44,5 mmoles) en etanol (50 ml) y agua (25 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 60 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente, y se diluye con diclorometano (250 ml). La mezcla se filtra a través de celita, se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento - marrón. HPLC t. de r. 2,62 minutos; EM para $C_{11}H_{11}FN_2O$ m/z 207,2 (M + H)⁺.

Etapa 3: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido (R)-[3-(1-ciclopropil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico

5-Amino-1-ciclopropil-7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,560 g, 2,72 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (0,472 g, 2,72 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,415 g, 2,72 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se calientan a 85°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. La purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 70%/ hexano) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. HPLC t. de r. 3,98 minutos; EM para C₁₉H₂₆FN₃O₄ m/z 380,1 (M + H)⁺.

Etapa 4: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añade fosgeno (solución al 20% en tolueno, 0,754 ml, 7,71 mmoles) al éster *terc*-butílico del ácido (R)-[3-(1-ciclopropil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,390 g, 1,03 mmoles) y trietilamina (0,711 ml, 5,13 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C y se agita durante 30 minutos. La mezcla se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. HPLC t. de r. 4,96 minutos; EM para C₂₀H₂₄FN₃O₅ m/z 406 (M + H)⁺.

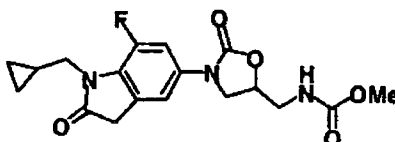
Etapa 5: Preparación de (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-ciclopropil-7- fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

El éster *terc*-butilico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (0,20 g, 0,493 mmoles) se trata con TFA al 50%/DCM (4 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se evapora y el compuesto del título se aísla como la sal de TFA. HPLC t. de r. 3,17 minutos; EM para $C_{15}H_{16}FN_3O_3$ m/z 306,3 (M + H)⁺.

Etapa 6: Preparación del éster metílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añade gota a gota cloroformiato de metilo (0,055 ml, 0,715 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-ciclopropil-7-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (ejemplo 50, etapa 5, 0,200 g, 0,476 mmoles) y diisopropiletilamina (0,349 ml, 1,90 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante PTLC (MeOH al 5%/DCM) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. HPLC t. de r. 4,05 minutos; ¹H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,23 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 5,12 (t, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 4,02 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 3,79 (dd, J = 6,6, 9 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,51 (m, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 0,97 (m, 2 H); EM para $C_{17}H_{18}FN_3O_5$ m/z 364,0 (M + H)⁺.

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



Etapla 1: 1-ciclopropilmetil-7-fluoro-5-nitro-1,3- dihidroindol-2- ona

Se mezclan el ácido (2,3-difluoro-5-nitrofenil)acético bruto (2,50 g, 11,5 mmoles) y (aminometil)ciclopropano (6 eq., 5,98 ml, 0,0691 moles) en DMSO (10 ml) y se agitan a 45°C durante 20 horas. Se añade ácido clorhídrico 2 N (40 ml) de una vez y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado de color amarillo claro resultante se filtra, se lava con agua y éter, y se seca a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. HPLC t. de r. 4,91 min; EM para $C_{12}H_{11}FN_2O_3$ m/z 251,2 ($M + H$)⁺.

Se añade hierro en polvo (0,995 g, 18,1 mmoles) en pequeñas partes a una mezcla de 1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,00 g, 4,52 mmoles) y cloruro de amonio (2,40 g, 45,2 mmoles) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agita vigorosamente y se calienta durante 60 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente, y se diluye con diclorometano (100 ml). La mezcla se filtra a través de celita, se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón oscuro. HPLC t. de r. 3,13 minutos; EM para $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ m/z 221,0 ($M + H$)⁺.

Etapla 3: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido (R)-[3-(1-

ciclopropilmetil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico

5-Amino-1-ciclopropilmetil-7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,00 g, 4,55 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (0,79 g, 4,55 mmoles) y trifluorometanosulfonato de litio (0,618 g, 4,55 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se calientan a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. La purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 70%/ hexano) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. HPLC t. de r. 4,35 minutos; EM para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 394,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapa 4: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropilmetil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

Se añade fosgeno (solución al 20% en tolueno, 1,50 ml, 14,1 mmoles) al éster *terc*-butílico del ácido (R)-[3-(1-ciclopropilmetil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,74 g, 1,88 mmoles) y trietilamina (0,95 ml, 9,41 mmoles) en diclorometano (15 ml) a 0°C y se agita a 0°C durante 20 minutos. La mezcla se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (acetato del etilo al 70%/hexano) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. HPLC t. de r. 5,39 minutos; EM para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5$ m/z 420,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Etapa 5: Preparación de (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-ciclopropilmetil-7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

El éster *terc*-butilico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropilmetil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico (0,48 g, 1,14 mmoles) se trata con TFA al 50%/DCM (10 ml) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se evapora y el compuesto del título se aísla como la sal de TFA. HPLC t. de r. 3,61 minutos; EM para $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ m/z 320,3 (M + H)⁺.

Etapa 6: Preparación del éster metílico del ácido (S)-[3-(1-ciclopropil-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

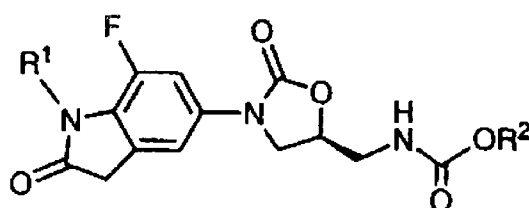
Se añade gota a gota cloroformiato de metilo (0,070 ml, 0,858 mmoles) a (R)-5-(5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1-ciclopropilmetil-7-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (0,300 g, 0,709 mmoles) y diisopropiletilamina (0,37 ml, 2,13 mmoles) en diclorometano (15 ml) a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica mediante PTLC (MeOH al 10%/DCM) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC t. de r. 4,55 minutos; 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,52 (1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,68 - 4,66 (m, 1 H), 4,09 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 3,74 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,59 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 3,33 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 1,26 - 1,23 (m, 1 H), 0,47 - 0,42 (m, 2 H), 0,32 - 0,29 (m, 2 H); EM para $C_{18}H_{20}FN_3O_5$ m/z 378,1 (M + H)⁺.



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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

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

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R² es metilo.
3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que R¹ es metilo.
4. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que R¹ es isopropilo.
5. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que R¹ es etilo, fluoroetilo, propilo, ciclopropilo, o ciclopropilmetilo.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



7. Un procedimiento para tratar infecciones bacterianas que comprende la administración a un mamífero que se está tratando una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.
8. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el compuesto de la reivindicación 1 se administra por vía oral.
9. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el compuesto de la reivindicación 1 se administra por vía parenteral, tópica, rectal, o intranasal.
10. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que dicho compuesto se administra en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día.
11. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que dicho compuesto se administra en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día.
12. La infección bacteriana de la reivindicación 7 que es infecciones del oído, infecciones del ojo, infecciones del tracto respiratorio, infecciones de la piel y de estructuras de la piel, endocarditis bacteriana, osteomielitis, endocarditis o pie diabético.

13. La infección bacteriana de la reivindicación 7 que está provocada por bacterias gram - positivas, gram - negativas, organismos anaerobios, y organismos acidorresistentes.
14. La infección bacteriana de la reivindicación 7 que está provocada por bacterias que comprenden estafilococos, estreptococos, Enterococos, Haemophilus, Moraxella, bacteroides, clostridios, Mycobacteria, o Chlamydia.
15. Las bacterias de la reivindicación 14 en las que el estafilococo es *S. aureus* y *S. epidermidis*; en las que el estreptococo es *S. pneumoniae* o *S. pyogenes*; en las que el Enterococo es *E. faecalis*; en las que Haemophilus es *H. influenzae*; en las que Moraxella es *M. catarrhalis*; y en las que la Mycobacteria es *M. tuberculosis*; o *Mycobacterium avium*.
16. Las infecciones bacterianas de la reivindicación 7 que están provocadas por *S. aureus* multi resistente a fármacos.
17. Un compuesto de la reivindicación 1 que es éster metílico del ácido (5S)-[3-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico.
18. El compuesto de la reivindicación 17 en el que dicho compuesto está sustancialmente libre de su enantiómero opuesto.

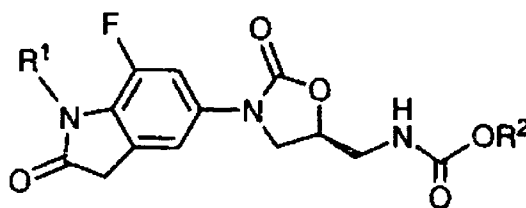
106

19. El compuesto de la reivindicación 17 en el que dicho compuesto está en al menos un 90% de exceso enantiomérico.

1007

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que R¹ es alquilo C₁ - 4, opcionalmente sustituido con un átomo de fluoro, o R¹ es un ciclopropilo o ciclopropilmetilo; y R² es metilo o etilo. Estos compuestos son útiles como agentes antibacterianos.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

109

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

Referencia del Solicitante o Agente PC32846A	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/IB2006/000954	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 PHARMARCIA Y UPJOHN COMPANY LLC		

- Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.
- Este INFORME comprende, en total, 6 hojas, incluida esta carátula.
- Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
 - ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total ☐ 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 de PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
 - ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) i> en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

- Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒	Campo N° I	Fundamento del informe
☐	Campo N° II	Prioridad
☐	Campo N° III	No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☐	Campo N° IV	Falta de uniformidad de la invención
☒	Campo N° V	Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
☒	Campo N° VI	Documentos específicos expuestos
☐	Campo N° VII	Carencias específicas 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 22.08.2007
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. ++49 89 2399-0; Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario Apoderado Lauro, Paola Tel: +49 89 2399-0

109

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 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 – 30 originalmente presentada.

Reivindicaciones, N°

1 – 19 originalmente presentada.

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo 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*):
 - ☐ Eventuale(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*):
 - ☐ Eventuale(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".

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/IB2006/000954

110

Campo N° V	Resolución 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 resolución
------------	--

- | | |
|----|---|
| 1. | Resolución |
| | Novedad (N) |
| | Sí Reivindicaciones: <u>1-19</u> |
| | No Reivindicaciones: |
| | Actividad inventiva (IS) |
| | Sí Reivindicaciones: |
| | No Reivindicaciones: <u>1-19</u> |
| | Aplicabilidad industrial (IA) |
| | Sí Reivindicaciones: <u>1-19</u> |
| | No Reivindicaciones: |
| 2. | Documentos y aclaraciones (regla 70.7): |
| | ver hoja adjunta |

Campo N° VI Documentos citados presentados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Declaraciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

Ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.

1. Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO 2004/074282 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; POEL, TONIJO) 2 de septiembre de 2004 citado en la solicitud

2. **Novedad**

La fórmula general (I) divulgada en D1 comprende los compuestos de la fórmula (I) divulgados en la presente solicitud; sin embargo, puesto que ninguno de los ejemplos en D1 coincide con la definición de la fórmula (I) de la presente solicitud, la novedad con respecto al antecedente D1 se reconoce.

3. **Nivel Inventivo**

El problema planteado por la presente solicitud parece ser la proporción de derivados de oxoindol - oxazolidinona como agentes anti-bacterianos.

Se divulgan la misma clase de compuestos para el mismo uso en D1. Puesto que los compuestos de la presente solicitud han sido seleccionados a partir de D1, su actividad cualitativa hubiera sido obviamente esperada. Ante la ausencia de datos que demuestren que los compuestos de la presente solicitud poseen efectos inesperados en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos divulgados en D1, no puede reconocerse un nivel inventivo.

4. **Aplicación Industrial**

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 7-16 sobre la cuestión de si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Ítem VI

El siguiente documento:

D2: WO 2006/016220 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC; LUEHR,
GARY, WAYNE; JAIN, RAMA; RENSLO) 16 de febrero de 2006

ha sido publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud y por lo tanto
no puede tomarse en consideración para fines del presente concepto.

112

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PASS TO
FOREIGN FILING

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
PATENT DEPARTMENT REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

28 AUG 2007

Date of mailing
(day/month/year)

22.08.2007

Applicant's or agent's file reference
PC32846A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/B2006/000954

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/B301).

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.

DOCKETED

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Due Date
Authorized Officer

Gallego, Antonio

Tel: +49 89 2399-8102

BY: KPC

Site: Sandwich



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 PC32846A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/B2006/000954	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>5</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 22.08.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Lauro, Paola Telephone No. +49 89 2399-0 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2006/000954

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

1-30 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 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/IB2006/000954

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>1-19</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-19</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19</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

Re Item V.

1. Reference is made to the following document:

D1: WO 2004/074282 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; POEL, TONI-JO) 2
September 2004 (2004-09-02) cited in the application

2. **Novelty**

The general formula (I) disclosed in D1 comprises the compounds of formula (I) disclosed in the present application; however, since none of the examples in D1 falls within the definition of formula (I) of the present application, novelty re D1 is acknowledged.

3. **Inventive step**

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of oxoindole-oxazolidinone derivatives as antibacterial agents.

The same class of compounds for the same use is disclosed in D1. Since the compounds of the present application have been selected from D1, their qualitative activity would have been obviously expected. In the absence of data which show that the compounds of the current application possess unexpected effects compared to the structurally closest compounds disclosed in D1, no inventive step can be acknowledged.

4. **Industrial applicability**

For the assessment of the present claims 7-16 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound

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

International application No.

PCT/IB2006/000954

for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

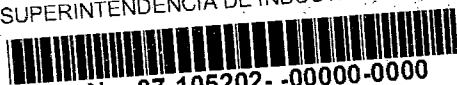
Re Item VI.

The following document:

D2: WO 2006/016220 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC; LUEHR,
GARY, WAYNE; JAIN, RAMA; RENSLO) 16 February 2006 (2006-02-16)

has been published after the priority date of the present application and is therefore
not taken into account for the purposes of the present opinion.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105202- -00000-0000

Fecha: 2007-10-08 15:56:43
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 118



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 []

Claudia M. Neria Cortes

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 119

2020
Bogotá D.C.,

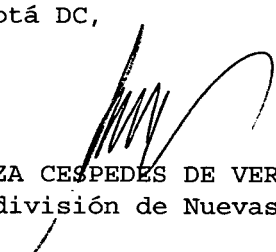
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

REFERENCIA	Radicación No.	07 105202
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/000954
	Fecha inicio fase nacional	06/11/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	4553
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

15 NOV. 2007


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-105202

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCIÓN**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **584** DE

FECHA **31 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **31 DE MARZO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X