



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0417800-9

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0417800-9

(22) Data do Depósito: 17/12/2004

(43) Data da Publicação do Pedido: 30/06/2005

(51) Classificação Internacional: C07D 413/14.

(30) Prioridade Unionista: KR 10-2003-0093342 de 18/12/2003; KR 10-2004-0058809 de 27/07/2004.

(54) Título: DERIVADOS DE OXAZOLIDINONA E SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(73) Titular: DONG-A ST CO., LTD., Pessoa Jurídica. Endereço: 64, CHEONHO-DAERO, DONGDAEMUN-GU, SEOUL, REPÚBLICA DA CORÉIA(KR), Sul Coreana

(72) Inventor: JAE KEOL RHEE; WEON BIN IM; CHONG HWAN CHO; SUNG HAK CHOI; TAE HO LEE.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 08/10/2019, observadas as condições legais

Expedida em: 08/10/2019

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

"DERIVADO DE OXAZOLIDINONA E SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

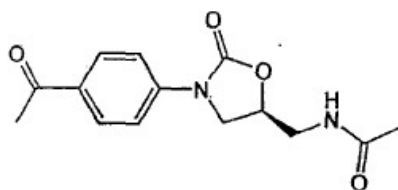
Campo Técnico

A presente invenção se refere a novos derivados de oxazolidinona, métodos de preparo dos mesmos e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos para uso em um antibiótico.

Técnica Anterior

Usados como agentes anti-bacterianos oralmente administrados, compostos de oxazolidinona não são produtos da fermentação, mas aqueles artificialmente sintetizados e várias estruturas de seus derivados são conhecidas. Por exemplo, derivados de 3-fenil-2-oxazolidinona tendo um ou dois substituintes são mencionados nas Pats. U.S. Nos. 4.948.801, 4.461.773, 4.340.606, 4.476.136, 4.250.318 e 4.128.654. Derivados de 3-[(mono-substituída)fenil]-2-oxazolidinona da Fórmula 2 são divulgados no EP 0312000, J. Med. Chem. 32, 1673(1989), J. Med. Chem. 33, 2569 (1990), Tetrahedron, 45, 123 (1989), etc.

<Fórmula 2>

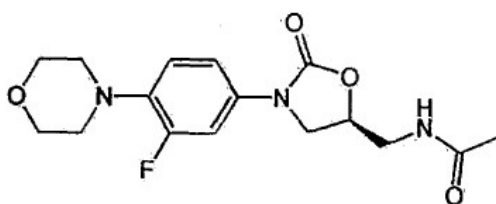


A Pharmacia & Upjohn desenvolveu derivados de oxazolidinona das Fórmulas 3 e 4 (WO 93/23384, WO 95/14684 e WO 95/07271). Tendo obtido sucesso na aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos E.U.A., o derivado de oxazolidinona da Fórmula 3, pelo nome de 'Zyvox', entrou no mercado. Contudo, descobriu-se que esses compostos

convencionais sintéticos de oxazolidinona sofrem da desvantagem de mostrar atividade antibacteriana contra um espectro limitado de bactérias, sendo tóxicos para seres humanos e com baixa atividade terapêutica *in vivo*. O Zyvox
 5 pode ser usado com restrições como injeção, uma vez que a solubilidade do Zyvox contra água é inadequada para uso em injeção, a qual é cerca de 3 mg/ml.

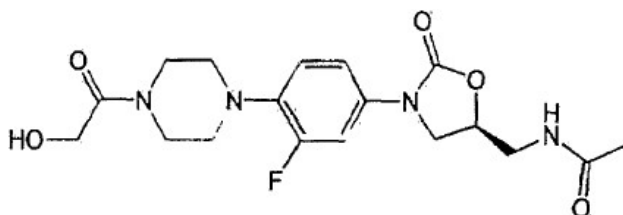
<Fórmula 3>

10



<Fórmula 4>

15



Ainda, o WO 93/09103 divulga derivados de fenil oxazolidinona substituídos por heterociclos, tais como
 20 tiazola, indola, oxazola e quinola, bem como piridina, na posição 4 do anel de fenila. Contudo, esses derivados de oxazolidinona são conhecidos como proporcionando efeitos médicos insuficientes em virtude do fato de heterociclos trazerem substituintes simples, tais como grupos alquila ou
 25 amino.

No WO 01/94342, a síntese de derivados de fenil oxazolidinona, tendo piridina ou derivados de fenila na posição 4 do anel de fenila, foi descrita. Os compostos sintetizados são potentes quanto à atividade inibitória
 30 contra um amplo espectro de bactérias e também são

superiores ao antibiótico Zyvox. Contudo, os compostos são incapazes de serem formulados como injeção em virtude do fato de a solubilidade dos mesmos estar abaixo de 30 µg/ml.

Conseqüentemente, a pesquisa intensiva sobre derivados
5 de oxazolidinona conduzida pelos presentes inventores objetivando superar os problemas acima encontrados nas técnicas anteriores, resultou na descoberta de derivados de oxazolidinona, bem como pró-drogas dos mesmos, em que as pró-drogas são preparadas através de reação de aminoácido
10 ou fosfato com os derivados de oxazolidinona tendo um grupo hidroxila. Ainda, sais dos derivados de oxazolidinona na forma de pró-droga foram facilmente sintetizados através de uso de um grupo amina de aminoácido dos mesmos para sintetizar um ácido orgânico ou ácido inorgânico e através
15 de uso de um grupo hidroxila do fosfato e um selecionado de sódio e cálcio. Os derivados de oxazolidinona têm excelentes efeitos sobre a atividade antibiótica e a solubilidade dos mesmos é grandemente intensificada.

Divulgação da Invenção

20 Problema Técnico

É um objetivo da presente invenção proporcionar novos derivados de oxazolidinona.

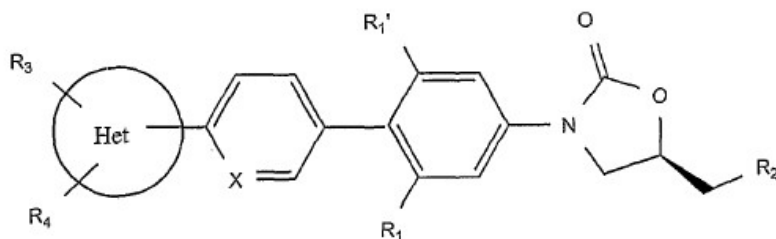
É outro objetivo da presente invenção proporcionar um método de preparo dos derivados acima mencionados.

25 É ainda outro objetivo da presente invenção proporcionar uma composição farmacêutica compreendendo os derivados acima mencionados para uso em um antibiótico.

Solução Técnica

A presente invenção proporciona novos derivados de
30 oxazolidinona correspondendo à Fórmula 1 definida abaixo.

<Fórmula 1>



5

Na Fórmula 1, X representa carbono ou nitrogênio.

R₁ e R_{1'} representam, respectivamente, hidrogênio ou flúor.

R₂ representa -NR₅R₆, -OR₇, triazola, flúor, alquilfosfato, monofosfato ou um sal de metal de fosfato;

R₅ e R₆ os quais são os mesmos ou diferentes, representam, respectivamente, hidrogênio, um grupo C₁₋₄ alquila substituído ou acetila; e

R₇ é hidrogênio, um grupo C₁₋₃ alquila substituído ou um aminoácido acilado. Quando R é um aminoácido acilado, aminoácido se refere a alanina, glicina, prolina, isoleucina, leucina, fenilalanina, 0-alanina ou valina.

Het, o qual é um anel heterocíclico ou um anel heteroaromático, se refere a pirrola, furano, piperazina, piperidina, imidazola, 1,2,4-triazola, 1,2,3-triazola, tetrazola, pirazola, pirrolidina, oxazola, isoxazola, oxadiazola, piridina, pirimidina, tiazola ou pirazina.

R₃ e R₄, os quais são os mesmos ou diferentes, respectivamente, se referem a hidrogênio, um grupo C₁₋₄ alquila substituído que é não substituído ou substituído por ciano, -(CH₂)_m-OR₇ (m representa 0,1, 2,3, 4) ou cetona.

Os derivados de oxazolidinona correspondendo à Fórmula 1 podem ser usados para um sal farmacologicamente aceitável, este sendo, de preferência, um sal de adição de ácido preparado através de uso de um ácido livre

farmaceuticamente aceitável. O ácido livre pode ser inorgânico ou orgânico. O ácido livre inorgânico pode compreender ácido clorídrico, ácido brômico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. O ácido livre orgânico
 5 pode incluir ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido metano-sulfônico, ácido glicônico, ácido succínico, ácido 4-tolueno-sulfônico, ácido trifluoroacético, ácido galacturônico, ácido embônico, ácido glutâmico, ácido
 10 aspártico, etc.

Compostos preferidos dos derivados de oxazolidinona de acordo com a presente invenção incluem os seguintes compostos e suas estruturas são descritas na Tabela 1.

1) ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(2-oxo-4-glicilóximetilpirrolidin-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,
 15

2) ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(4-glicilóximetil-1,2,3-triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,

20 3) ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(5-glicilóximetilisoxazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,

4) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-[(1,2,4]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona,

25 5) ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(2-oxo-3-glicilóxi-pirolidin-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,

6) ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(5-glicilóximetil-[1,2,4]oxadiazola-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,
 30

7) ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(5-glicilóximetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,

8) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-2-il)metil oxazolidin-2-ona,

9) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona,

10) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

11) (S)-3-(4-(4-(4,5-dimetil oxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,

12) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona,

13) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona,

14) (R)-3-(4-(2-([1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona,

15) (S)-3-(4-(2-(4,5-dimetil oxazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,

16) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

17) (R)-3-(4-(2-[1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

18) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-fluorometil oxazolidin-2-ona,

19) hidrocloreto de (S)-3-(4-(2-(imidazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-aminometil oxazolidin-2-ona,

20) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil
tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)
metil oxazolidin-2-ona,

21) (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetil oxazol-2-il)fenil)-3-
5 fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

22) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-
([1,2,3]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-
glicilóximetil oxazolidin-2-ona,

23) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetil
10 oxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil
oxazolidin-2-ona,

24) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-
fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

25) (S)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-
15 fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,

26) (S)-3-(4-(4-(4(S)-hidróximetil-4,5-dihidroxazol-2-
il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil
acetamida,

27) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-
20 [1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-
glicilóximetil oxazolidin-2-ona,

28) (S)-3-(4-(4-(4-hidróximetiltiazol-2-il)fenil)-3-
fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,

29) (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-
25 fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

30) ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(4-(4-
glicilóximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-
oxazolidinilmetil acetamida,

31) (S)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-
30 fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida,

32) (R)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

33) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metóximetil oxazolidin-2-ona,

5 34) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-glicilóxi metil oxazolidin-2-ona,

35) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-([1,2,3] triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil
10 oxazolidin-2-ona,

36) (R)-3-(4-(4-(4-hidróximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona,

37) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(4-(4-glicilóximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]
15 triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona,

38) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3,5-difluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

39) (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3,5-difluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-
20 2-ona,

40) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(N,N-dimetilaminometil)oxazolidin-2-ona,

41) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(N-metilaminometil) oxazolidin-2-ona,

25 42) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

43) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil
30 oxazolidin-2-ona,

44) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

5 45) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona,

46) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

10 47) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

48) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4] oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-4-glicilóxi
15 metil oxazolidin-2-ona,

49) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β -alanilóxi) metil oxazolidin-2-ona,

50) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β -alanilóxi)metil
20 oxazolidin-2-ona,

51) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

25 52) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4] oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi) metil oxazolidin-2-ona,

53) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona,
30

54) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

55) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

56) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

10 57) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β -alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

58) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

59) (R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil fosfato dissódico,

60) (R)-[3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil fosfato dissódico,

61) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

62) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona,

63) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona,

30 64) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metil

tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)
metil oxazolidin-2-ona,

65) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil

5 oxazolidin-2-ona,

66) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

67) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil
10 oxazolidin-2-ona,

68) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β -alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

69) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β -alanilóxi)metil
15 oxazolidin-2-ona,

70) (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil fosfato
20 dissódico,

71) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona,

72) mono-[(R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] fosfato, e

73) mono-[(R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] fosfato.
25

[Tabela 1]

| Comp. | Estrutura | Comp. | Estrutura |
|-------|-----------|-------|-----------|
| | | | |

| | | | |
|----|--|----|--|
| 1 | | 38 | |
| 2 | | 39 | |
| 3 | | 40 | |
| 4 | | 41 | |
| 5 | | 42 | |
| 6 | | 43 | |
| 7 | | 44 | |
| 8 | | 45 | |
| 9 | | 46 | |
| 10 | | 47 | |
| 11 | | 48 | |

| | | | |
|----|--|----|--|
| 12 | | 49 | |
| 13 | | 50 | |
| 14 | | 51 | |
| 15 | | 52 | |
| 16 | | 53 | |
| 17 | | 54 | |
| 18 | | 55 | |
| 19 | | 56 | |
| 20 | | 57 | |
| 21 | | 58 | |
| 22 | | 59 | |

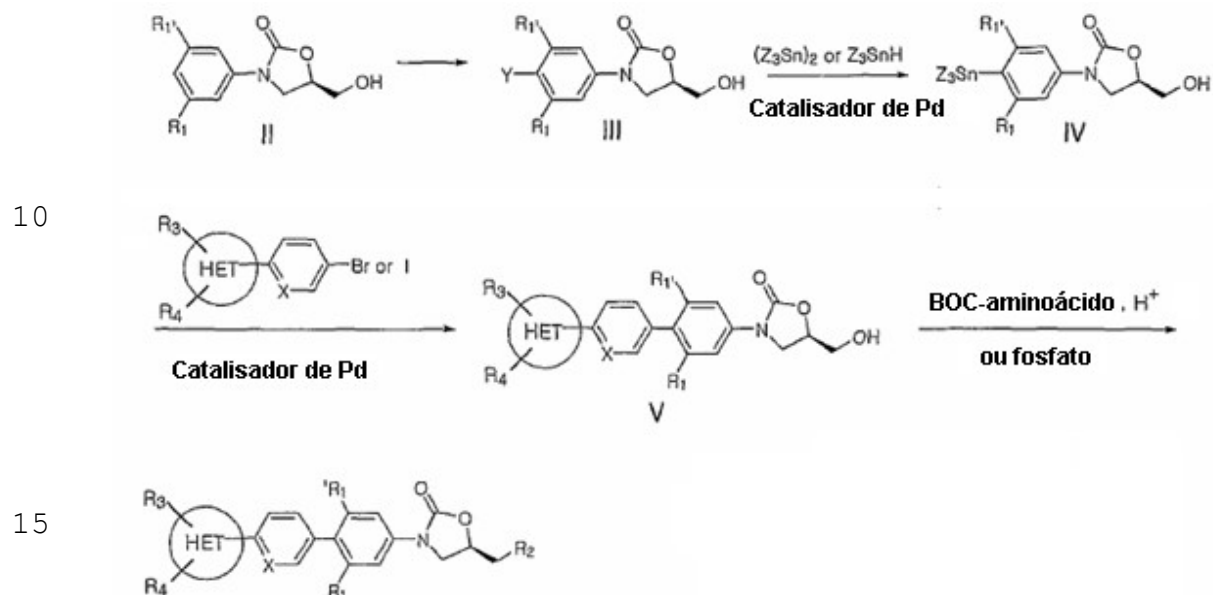
| | | | |
|----|--|----|--|
| 23 | | 60 | |
| 24 | | 61 | |
| 25 | | 62 | |
| 26 | | 63 | |
| 27 | | 64 | |
| 28 | | 65 | |
| 29 | | 66 | |
| 30 | | 67 | |
| 31 | | 68 | |
| 32 | | 69 | |
| 33 | | 70 | |

| | | | |
|----|--|----|--|
| 34 | | 71 | |
| 35 | | 72 | |
| 36 | | 73 | |
| 37 | | | |

Na Tabela 1, 'Ac' representa acetila e 'TfOH' se refere a ácido trifluoroacético.

Ainda, a presente invenção proporciona um método de preparo dos derivados de oxazolidinona correspondendo à
5 Fórmula 1, conforme mostrado no Esquema 1 definido abaixo.

Esquema 1



No Esquema 1, Z representa um grupo C_{1-4} alquila substituído, X, R_1 , R_1' , R_2 , R_3 e R_4 são conforme definido na Fórmula 1 e Y representa halogênio.

20 O método de preparo dos derivados de oxazolidinona de

acordo com a presente invenção compreende:

substituição de um átomo de halogênio por um átomo de hidrogênio sobre a fenila de um derivado (II) de hidróximetil oxazolidinona para formar, desse modo, um derivado (III) (Etapa 1);

substituição de estanila por um átomo de halogênio (Y) do derivado (III) para formar um derivado (IV) (Etapa 2);

reação do derivado (IV) com derivado de piridina ou fenila que é substituído por bromo ou iodo para formar um derivado (V) de oxazolidinona tendo um anel de piridina ou um anel de fenila (Etapa 3); e

reação do derivado (V) com um aminoácido tendo um grupo de proteção e, então, com ácido, desse modo, eliminando o grupo de proteção e formando sais dos compostos correspondendo à Fórmula 1 ou levar o derivado (V) a reagir com fosfato e, então, com um sal metálico para formar, desse modo, sais dos compostos correspondendo à Fórmula 1 (Etapa 4).

Na Etapa 1, o derivado (II) de hidróximetil oxazolidinona pode ser sintetizado por meio de métodos convencionais. Por exemplo, um método pode compreender substituição de um grupo amino de anilina por um grupo benzilóxicarbonila e reação de um composto substituído com butilato de glicidila em um estado de base forte para formar, desse modo, o derivado (II). O estado pode ser preparado através de adição de uma base forte; de preferência, a base forte pode incluir n-butillítio, sec-butillítio, terc-butillítio, etc., mais preferivelmente, n-butillítio. Ainda, é preferível realizar o método a uma temperatura de cerca de -78°C em nitrogênio líquido.

A Etapa 1 é realizada através de substituição de um átomo de hidrogênio do grupo fenila do derivado (II) por um átomo de halogênio, de preferência, por um átomo de iodo. Quando o átomo de hidrogênio é substituído por iodo, a
5 reação de substituição pode ser realizada, de preferência, através de adição de monoclóreto de iodo (ICI) ou sal de prata de ácido trifluoroacético (CF₃COOAg) e adição de iodo em temperatura ambiente.

A Etapa 2 é realizada levando o derivado (III) a
10 reagir com hexametildiestanho, hexabutildiestanho ou hidreto de tributilestanho através de adição de um catalisador de paládio para formar o derivado (IV) do qual o átomo de iodo é substituído por um grupo trimetilestanila ou um grupo tributilestanila. O catalisador de paládio pode
15 compreender diclorobistrifenilfosfina paládio(II), tetrakistrifenilfosfina paládio(0), etc. É preferido realizar a Etapa 2 em um solvente de 1,4-dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1-metil-2-pirolidona, etc., a uma temperatura de cerca de 90 a 150°C.

A Etapa 3 é realizada através de reação do derivado (IV) com um composto tendo um hetero anel sobre o anel de fenila ou piridina para formar, desse modo, o derivado (V). Um catalisador de paládio adicionado na Etapa 3 pode ser idêntico àquele de paládio na Etapa 2. É preferido realizar
25 a Etapa 3 em um solvente de dimetilformamida, 1-metil-2-pirolidona, etc., a uma temperatura de cerca de 100 a 120°C.

A Etapa 4 é realizada através de reação do derivado (V) com um aminoácido que está protegendo um grupo amino
30 com t-butilóxicarbonila, diciclohexilcarbodiimida e 4-

dimetilaminopiridina para formar, desse modo, o derivado (I) tendo um grupo amino. O aminoácido pode incluir alanina, glicina, prolina, isoleucina, leucina, fenilalanina, β -alanina, valina, etc. Um solvente
5 compreende dimetilformamida, 1-metil-2-pirolidona, etc. De preferência, uma reação através de adição do derivado (V) com aminoácido é realizada por meio de agitação durante cerca de 5 horas acima da temperatura ambiente.

Uma mistura do derivado (V) e aminoácido reage a um
10 ácido forte, tal como ácido trifluoroacético, etc., para eliminar o grupo de proteção. O solvente é removido da mistura e a mistura é cristalizada, desse modo, proporcionando um sal do derivado de oxazolidinona correspondendo à Fórmula 1. De preferência, uma reação
15 através de adição do derivado (V) com aminoácido é realizada por meio de agitação durante cerca de 2 horas acima da temperatura ambiente.

O sal do derivado da Fórmula 1, preparado através de uso de aminoácidos na posição R₃ ou R₄, em um método
20 conhecido similarmente ao método acima, pode ser obtido. (S)-3-(4-trimetilestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida, como um material de iniciação no método, é conhecida e o método é descrito no W00194342.

Ainda, um sal metálico de fosfato do derivado (I) pode
25 ser formado através de adição de metóxido de sódio, hidróxido de sódio, etc., a uma composição em um solvente, tal como metanol, etanol etc. , a composição é preparada através de dissolução do derivado (V) em trimetilfosfato ou trietilfosfato, adição de oxicloreto de fósforo e agitação
30 durante cerca de 12 horas em temperatura ambiente. O sal

metálico de fosfato pode ser produzido através de reação do derivado (V) com tetrazola e derivados de amidita em temperatura ambiente, oxidação de um composto reagido, síntese de um derivado de alquilfosfato, eliminação do grupo alquila usando um ácido forte para formar, desse modo, um derivado de ácido de fosfato e conversão do derivado de ácido de fosfato ao sal metálico de fosfato por meio do método acima mencionado.

Ainda, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo os derivados de oxazolidinona correspondendo à Fórmula 1 para uso em um antibiótico.

Os derivados de oxazolidinona da presente invenção mostram atividade inibitória contra um amplo espectro de bactérias, contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e Enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e têm excelente atividade antibiótica com uma concentração relativamente baixa dos mesmos *in vivo*.

Ainda, os derivados da presente invenção podem exercer atividade antibacteriana potente versus vários patógenos humanos e animais, incluindo bactérias Gram-positivas, tais como Staphylococos, Enterococos e Streptococos, microorganismos anaeróbicos, tais como Bacteróides e Clostridia e microorganismos resistentes a ácido, tais como *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium*.

Os derivados de oxazolidinona tendo hidroxila são reagidos com aminoácido ou fosfato para formar pró-drogas dos mesmos. As pró-drogas têm solubilidade superior a compostos que não são formados como pró-drogas: a solubilidade das pró-drogas está acima de 28 mg/ml e a solubilidade do composto acima de 10 mg/ml (composto 10).

As pró-drogas se estabilizam em água ou solução ácida e mudam para compostos de hidróximetila ao serem revertidas usando esterase e fosfatase na corrente sanguínea, desse modo, desenvolvendo uma formulação fácil para injeção ou
5 administração oral.

A composição da presente invenção pode compreender pelo menos um ingrediente eficaz tendo funções similares às daquelas dos derivados de oxazolidinona.]

Para formulação de uma composição farmacêutica, pelo
10 menos uma espécie do composto da Fórmula 1 pode ser misturada com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável. O veículo farmacêuticamente aceitável pode incluir solução salina, água estéril, solução de Ringer, solução salina tamponada, solução de dextrose, solução de
15 maltodextrina, glicerol, etanol, etc. De acordo com a necessidade do usuário, a composição farmacêutica pode conter excipientes convencionais, tais como agentes antioxidantes, tampões, limpadores de manchas, etc. Também, as composições são misturadas com diluentes,
20 desintegrantes, agentes tensoativos, aglutinantes, lubrificantes, soluções aquosas, suspensões, etc. para serem transformadas em injeções, pos, cápsulas, grânulos, tabletes, etc. De preferência, a formulação é preparada usando os métodos apropriados descritos em Remington's
25 Pharmaceutical Science (a edição mais recente), Mack Publishing Company, Easton PA, etc., de acordo com a doença ou os ingredientes.

O composto da presente invenção pode ser administrado oralmente ou parenteralmente, tal como intravenosamente,
30 hipodermicamente, intra-abdominalmente, topicamente, etc.

A dosagem do composto pode variar, dependendo do composto utilizado em particular, do modo de aminoácido, da condição e gravidade da mesma, da condição que está sendo tratada, bem como dos vários fatores físicos relacionados ao indivíduo que está sendo tratado. Conforme usado de acordo com a invenção, resultados satisfatórios podem ser obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados a um indivíduo que precisa dos mesmos em uma dosagem diária de cerca de 10 mg a cerca de 25 mg por quilograma de peso corporal, de preferência cerca de 13 mg a cerca de 20 mg por quilograma de peso corporal, mais preferivelmente administrados em doses divididas muitas vezes por dia.

A Dose Letal (LD₅₀) dos derivados de oxazolidinona está acima de 1 g/kg em um teste de toxicidade aguda, de modo que verificou-se que os derivados são estáveis.

Efeitos Vantajosos

Os derivados de oxazolidinona da presente invenção mostram atividade inibitória contra um amplo espectro de bactérias e menor toxicidade. As pró-drogas, preparadas através de reação do composto tendo hidroxila com aminoácido ou fosfato, têm elevada solubilidade dos mesmos contra água.

Ainda, os derivados da presente invenção podem exercer atividade antibacteriana potente versus vários patógenos humanos e animais, incluindo bactérias Gram-positivas, tais como Staphylococos, Enterococos e Streptococos, microorganismos anaeróbicos, tais como Bacteróides e Clostridia e microorganismos resistentes a ácido, tais como *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium*.

Conseqüentemente, as composições compreendendo os derivados de oxazolidinona são usadas em um antibiótico.

Melhor Modo Para Realização da Invenção

Os exemplos são fornecidos unicamente para fins de
5 ilustração e não deverão ser construídos como limitações da presente invenção, uma vez que muitas variações da mesma são possíveis sem se desviar do espírito e escopo da invenção.

Exemplo de preparo 1: Preparo de N-Carbobenzilóxi-3-

10 fluoroanilina

100 g de 3-fluoroanilina foram dissolvidos em 1 L de tetrahydrofurano (THF) e à solução foram adicionados 150 g (1,8 moles) de bicarbonato de sódio (NaHCO_3). Após ser esfriada para 0°C , à solução foram lentamente adicionados
15 154 ml de Cloreto de N-carbobenzilóxi (CbzCl) para reação. Enquanto a temperatura era mantida a 0°C , a mistura de reação foi deixada reagir durante 2 horas com agitação. Após o que, a reação foi extraída com 0,5 L de acetato de etila. A camada orgânica, após ser separada, foi lavada com
20 salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anídrico (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi lavado duas vezes com n-hexano a fim de proporcionar o composto do título como um cristal branco. 132 g. Rendimento: 85%.

Exemplo de preparo 2: Preparo de (R)-3-(3-fluorofenil)-2-

25 oxo-5-oxazolidinilmetanol

132 g de N-carbobenzilóxi-3-fluoroanilina preparada no Exemplo de Preparo 1 foram dissolvidos em 1,3 L de tetrahydrofurano e a solução foi esfriada para -78°C . 370 ml de n-butilítio (n-BuLi, 1,6M/n-hexano) foram lentamente
30 adicionados à solução em uma atmosfera de nitrogênio,

seguido por agitação durante 10 minutos. 84 ml de butilato de (R)-(-)-glicidila foram lentamente adicionados à mistura de reação, agitados na mesma temperatura durante 2 horas e deixados reagir durante 24 horas em temperatura ambiente.

5 Após término da reação, à solução foi adicionada uma solução de cloreto de amônio (NH_4Cl) e extraída com 0,5 L de acetato de etila em temperatura ambiente. A camada orgânica assim separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anídrico e concentrada *in vacuo*. O
10 resíduo foi dissolvido em 100 ml de acetato de etila e lavado com n-hexano para proporcionar cristais brancos, os quais foram purificados ao composto do título. 80 g. Rendimento: 70%.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7,85 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,23
15 (dd, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,60 (br dd, 2H).

**Exemplo de Preparo 3: Preparo de (R)-3-(4-iodo-3-fluoro
fenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol**

Em 300 ml de acetonitrilo foram dissolvidos 30 g de
20 (R)-3-(3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol preparado no Exemplo de preparo 2 e 46 g de sal de prata de ácido trifluoroacético (CF_3COOAg) e 43 g de iodeto foram adicionados à solução. Após ser agitada durante um dia em temperatura ambiente, à solução foi adicionada água e foi
25 extraída com acetato de etila. A camada orgânica assim separada foi lavada com salmoura e desidratada. Então, o resíduo foi filtrado, concentrado *in vacuo* e seco para formar, desse modo, o composto do título, 44 g. Rendimento: 94%.

30 ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7,77 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,20

(dd, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,56 (m, 3H).

Exemplo de preparo 4: Preparo de (R)-3-(4-tributhylestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol

5 Em 660 ml de 1,4-dioxano foram dissolvidos 50 g de (R)-3-(4-iodo-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol preparado no Exemplo de preparo 3, 52 g de hexabutildiestanho ((Bu₃Sn)₂) e 9,3 g de diclorobistrifenilfosfina paládio foram adicionados à
10 solução e agitados durante 2 horas. A solução foi filtrada usando celite e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna e 45 g do composto do título foram formados.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,74 (m, 3H), 5,20 (t, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,08 (t, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 1,48 (m, 6H), 1,24 (m, 6H), 1,06 (m, 6H), 0,83 (t, 9H).
15

Exemplo de preparo 5: Preparo de 2-ciano-5-bromopiridina

Em 1 L de dimetilformamida foram dissolvidos 100 g de
20 2,5-dibromopiridina, 32 g de cianeto de cobre e 17,8 g de cianeto de sódio foram adicionados à solução em temperatura ambiente e a solução foi agitada na temperatura de 150 °C durante 7 horas para reação. Após ser esfriada para a temperatura ambiente, água foi adicionada à mistura de
25 reação e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, desidratada, filtrada e concentrada *in vacuo*. O composto do título, 54 g, foi obtido. Rendimento: 70%.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H).
30

Exemplo de preparo 6: Preparo de 2-(tetrazol-5-il)-5-bromopiridina

10 g de 2-ciano-5-bromopiridina preparada no Exemplo de preparo 5 foram dissolvidos em 100 ml de dimetilformamida, 5,33 g de azida de sódio e 4,4 g de cloreto de amônio foram adicionados à solução em temperatura ambiente e a solução foi agitada na temperatura de 110 °C durante 3 horas para reação. Água foi adicionada à mistura de reação e, então, foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica assim separada foi lavada com salmoura, desidratada, filtrada e concentrada *in vacuo*, desse modo, obtendo 10,5 g do composto do título. Rendimento: 85%.

Exemplo de Preparo 7: Preparo de 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina e 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina

10,5 g de 2-(tetrazol-5-il)-5-bromopiridina preparada no Exemplo de Preparo 6 foram dissolvidos em 100 ml de dimetilformamida. Então, 6,5 g de hidróxido de sódio foram adicionados à solução e 9,3 g de iodometano foram lentamente adicionados à solução na temperatura de 0°C. A solução foi agitada durante 6 horas em temperatura ambiente, água adicionada, extraída com acetato de etila. Então, a camada orgânica foi lavada com salmoura, desidratada, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em coluna a fim se de obter 4 g de 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina e 5 g de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina.

1) 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77 (t, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H)

2) 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,80 (t, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 4,42 (s, 3H).

Exemplo de Preparo 8: Preparo de 2-(2-metil-[1,3,4]**oxadiazol-5-il)-5-bromopiridina**

Em 130 ml de anidrido acético foram dissolvidos 8,6 g de 2-(tetrazol-5-il)-5-bromopiridina preparada no Exemplo de Preparo 6. Então, 15 ml de piridina foram adicionados à solução e agitados durante 3 horas para reação. Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação e extraído para separar a camada orgânica. Então, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi desidratada, filtrada e concentrada *in vacuo* para proporcionar 7,3 g do composto do título. Rendimento: 80%.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,99 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo de Preparo 9: Preparo de 2-([1,2,3]triazol-1-il)-5-bromopiridina e 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina

20 g de 2,5-dibromopiridina foram dissolvidos em 200 ml de 1-metil-2-pirrolidona. À solução foram adicionados 35 g de carbonato de potássio e agitados durante 10 horas na temperatura de 100°C. Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação e a camada orgânica assim obtida foi lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada *in vacuo* para proporcionar 6 g de 2-([1,2,3]triazol-1-il)-5-bromopiridina, 4 g de 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina.

1) 2-([1,2,3]triazol-1-il)-5-bromopiridina

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,53 (dd, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H)

2) 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,60 (t, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,87 (s, 2H).

Exemplo 1: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)

piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-
ona (composto 10)

Em 150 ml de 1-metil-2-pirrolidona foram dissolvidos
37 g de (R)-3-(4-tributylestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-
oxazolidinilmetanol. À solução foram adicionados 19,7 g de
10 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, 10,44 g de
cloreto de lítio e 2,9 g de diclorobistrifenilfosfina
paládio(II) em temperatura ambiente, então, agitados na
temperatura de 120 °C durante 4 horas. Água foi adicionada
à mistura de reação e, então, extraída com acetato de
15 etila. A camada orgânica assim separada foi lavada com
salmoura, desidratada, filtrada, concentrada *in vacuo* e
purificada através de cromatografia em coluna para
proporcionar 8 g do composto do título. Rendimento: 26%.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,70
20 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,46
(s, 3H), 4,14 (t, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,58
(m, 1H).

Exemplo 2: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]
oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil

oxazolidin-2-ona (composto 16)

O composto do título, 6,6 g (rendimento: 30%) foi
preparado através de um método similar àquele do Exemplo 1,
exceto que 14,3 g de 2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)-5-
bromopiridina, ao invés de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-
30 bromopiridina, foram usados como um material de iniciação.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,64 (s, 3H).

5 **Exemplo 3: Preparo de (R)-3-(4-(2-([1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona (composto 17)**

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, de 200 mg de 2-
10 ([1,2,4]triazol-1-il)-5-bromopiridina como um material de iniciação, para preparar o composto do título, 150 mg (rendimento: 48%).

15 **Exemplo 4: Preparo de (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona (composto 21)**

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, de 1 g de 4-(4,5-
20 dimetiloxazol-2-il)bromobenzeno como um material de iniciação, para preparar o composto do título, 780 mg (rendimento: 76%).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,44 (dd, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,12
25 (t, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Exemplo 5: Preparo de (R)-3-(4-(2-[(1,2,3]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona (composto 24)

30 O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi

conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, de 2 g de 2-([1,2,3]triazol-1-il)-5-bromopiridina como um material de iniciação, para preparar o composto do título, 1,2 g.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 5,26 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,58 (m, 1H)

Exemplo 6: Preparo de (R)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona (composto 29)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, de 1 g de 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina como um material de iniciação, para preparar o composto do título, 0,7 g.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H).

Exemplo 7: Preparo de (R)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona (composto 32)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, de 1 g de 4-(4-cianometiltiazol-2-il)bromobenzeno como um material de iniciação, para preparar o composto do título, 520 mg.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,47 (dd, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,23 (s,

2H), 4,13 (t, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H).

**Exemplo 8: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3,5-difluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-
2-ona (composto 38)**

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de (R)-3-(4-tributilestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol, de (R)-3-(4-tributilestanil-3,4-difluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol como um material de iniciação, para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,13 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,57 (m, 1H).

Exemplo 9: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3,4-difluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona (composto 39)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido através de uso de (R)-3-(4-tributilestanil-3,4-difluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetanol e 2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)-5-bromopiridina como um material de iniciação, para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,13 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,63 (s, 3H).

Exemplo 10: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona (composto 12)

Em 25 ml de dimetilformamida foram dissolvidos 4 g de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona (composto 10). À solução foram adicionados 3,34 g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 2,36 g de BOC-glicina e 0,2 g de 4-dimetilaminopiridina em temperatura ambiente e, então, agitados durante 10 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e extraída com acetato de etila. A camada orgânica assim separada foi lavada com salmoura, desidratada, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em coluna. O resíduo assim resultante de concentração *in vacuo* foi dissolvido em 70 ml de cloreto de metileno, 30 ml de ácido trifluoroacético adicionados e agitados durante 2 horas em temperatura ambiente. O resíduo foi lavado com etanol e etil éter e concentrado *in vacuo* a fim se de obter o composto do título, 4,47 g. Rendimento: 76%.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 3H), 8,17 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,47 (s, 3H), 4,24 (t, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H).

Exemplo 11: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona (Composto 20)

O composto do título foi preparado através de um método similar àquele do Exemplo 10 usando BOC-valina, ao invés de BOC-glicina.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,40 (s, 3H), 8,21 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,43 (dd, 1H), 4,28

(t, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 2,14 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,95 (d, 3H).

Exemplo 12: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-[1,2,3]triazol-1-il piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona (composto 22)

O composto do título foi preparado através de um método similar àquele do Exemplo 10 usando composto 24.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,33 (s, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,93 (m, 3H).

Exemplo 13: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(4-(4,5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona (composto 23)

O composto do título foi preparado através de um método similar àquele do Exemplo 10 usando composto 21.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 3H), 7,97 (d, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,45 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H).

Exemplo 14: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona (composto 27)

O composto do título foi preparado através de um método similar àquele do Exemplo 10 usando composto 16.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,31 (s, 3H), 8,22 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Exemplo 15: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-

glicilóximetil oxazolidin-2-ona (composto 34)

O composto do título foi preparado através de um método similar àquele do Exemplo 10 usando composto 32.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 3H), 8,03 (d, 2H), 7,68 (m, 5H), 7,44 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,25 (m, 3H), 3,92 (m, 3H).

Exemplo 16: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-[(1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona (composto 35)

O composto do título foi preparado através de um método similar àquele do Exemplo 10 usando composto 29.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,22 (s, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,24 (t, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,89 (s, 2H).

Exemplo 17: Preparo de ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(2-oxo-4-glicilóximetilpirrolidin-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 1)

1. A Etapa Primária

Em 14 ml de 1-metil-2-pirrolidona foram dissolvidos 1,8 g de (S)-3-(4-trimetilestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida. À solução foram adicionados 1,03 g de 2-(2-oxo-4-hidróximetilpirrolidin-1-il)-5-bromopiridina, 0,55 g de cloreto de lítio e 0,15 g de diclorobistrifenilfosfina paládio(II) em temperatura ambiente e, então, agitados na temperatura de 110 °C durante 2 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e extraída com acetato de etila. Após ser lavada com salmoura, a camada orgânica assim separada foi desidratada,

filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em coluna, desse modo, a fim se de obter (S)-3-(4-(2-(2-oxo-4-hidróximetilpirrolidin-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida, 410 mg.

5 Rendimento: 21 %.

2. A Etapa Secundária

Em 2,3 ml de dimetilformamida foram dissolvidos 50 mg do composto preparado na etapa primária. À solução foram adicionados 35 mg de 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 25 mg de
 10 BOC-glicina e 2,1 mg de 4-dimetilaminopiridina em temperatura ambiente e, então, agitados durante 10 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e extraída com acetato de etila. Após ser lavada com salmoura, a camada orgânica assim separada foi desidratada, filtrada,
 15 concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em coluna. Um resíduo, proporcionado através de concentração, foi dissolvido em 2 ml de cloreto de metileno, 1 ml de ácido trifluoroacético adicionado e, então, agitado durante 2 horas em temperatura ambiente. O
 20 resíduo foi lavado com etanol e etil éter, evaporado *in vacuo* a fim se de obter o composto do título, 140 mg.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,28 (s, 3H), 8,25 (m, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,87 (s,
 25 2H), 3,80 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo 18: Preparo de ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(4-glicilóximetil-[1,2,3]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 17 foi conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-oxo-4-hidróximetilpirrolidin-1-il)-5-bromopiridina, de 2-(4-hidróximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-5-bromopiridina como um material de iniciação, para preparar o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,22 (m, 6H), 7,74 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,19 (t, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo 19: Preparo de ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(5-glicilóximetilisoxazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 3)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 17 foi conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-oxo-4-hidróximetilpirrolidin-1-il)-5-bromopiridina, de 2-(5-hidróximetilisoxazol)-5-bromopiridina como um material de iniciação, para preparar o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,26 (s, 3H), 8,12 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,17 (t, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo 20: Preparo de ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(2-oxo-3-glicilóxipirrolidin-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 5)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 17 foi conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-oxo-4-hidróximetilpirrolidin-1-il)-5-bromopiridina, de 2-(2-oxo-3-hidróxipirrolidin-1-il)-5-bromopiridina como um material de iniciação, para preparar o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,28

(s, 3H), 8,25 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 5,78 (t, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,83 (s, 3H).

5 **Exemplo 21: Preparo de ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(5-glicilóximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 6)**

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 17 foi
10 conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-oxo-4-hidróximetilpirrolidin-1-il)-5-bromopiridina, de 2-(5-hidróximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-5-bromopiridina como um material de iniciação, para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,21
15 (m, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H) 5,67 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo 22: Preparo de ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(2-(5-glicilóximetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida
20 **(composto 7)**

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 17 foi
conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-oxo-4-hidróximetilpirrolidin-1-il)-5-bromopiridina, de 2-(5-hidróximetil-4,5-dihidroisoxazol-1-il)-5-bromopiridina como
25 um material de iniciação, para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,24
(s, 3H), 8,05 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,44 (d, 1H) 5,04 (m,
30 1H), 4,76 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,17 (t,

1H), 3,86 (s, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo 23: Preparo de ácido trifluoroacético de (S)-3-(4-(4-(4-glicilóximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 30)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 17 foi conduzido, exceto quanto ao uso, ao invés de 2-(2-oxo-4-hidróximetilpirrolidin-1-il)-5-bromopiridina, de 4-(4-hidróximetiltiazol-2-il)-bromobenzeno como um material de iniciação, para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 3H), 8,00 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,44 (dd, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,16 (t, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo 24: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,4]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona (composto 4)

1. A Etapa Primária

Em 14 ml de cloreto de metileno foram dissolvidos 1 g de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona (composto 10). À solução foram adicionados 0,46 g de cloreto de metano-sulfonila 0,46 g e 0,75 ml de trietilamina em temperatura ambiente e agitados na mesma temperatura durante 30 minutos. Água e salmoura foram adicionados à mistura de reação para lavagem, seguido por extração. A camada orgânica foi desidratada, filtrada e concentrada *in vacuo*, desse modo, proporcionando (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metano-sulfonilóximetil oxazolidin-2-ona, 1 g. Rendimento: 82%.

2. A Etapa Secundária

Em 15 ml de dimetilformamida foram dissolvidos o composto preparado na Etapa Primária. À solução foram adicionados 300 mg de 1,2,4-triazola e 100 mg de hidreto de sódio (60%) em temperatura ambiente e agitados durante 2 dias. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila e, então, a camada orgânica assim separada foi lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi desidratada, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo, preparado através de concentração, foi purificado através de cromatografia em coluna para proporcionar o composto do título, 400 mg. Rendimento: 43%.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,28 (t, 1H), 3,99 (dd, 1H).

Exemplo 25: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-2-il)metil oxazolidin-2-ona (composto 8) e (R)-3-(4-(2-(2-metil tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3] triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona (composto 9)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 24 foi conduzido, exceto quanto à adição, ao invés de 1,2,4-triazola, de 1,2,3-triazola, a fim se de obter o composto 8 e composto 9 e, então, os compostos foram divididos através de cromatografia em coluna.

(composto 8) ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H) 7,41 (dd, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,30 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H)

(composto 9) ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H) 7,42 (dd, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,30 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H).

5 **Exemplo 26: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4
oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-
([1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona (composto 13)**

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 24 foi conduzido, exceto quanto à adição de 1,2,3-triazola e uso
10 do composto 16 como um material de iniciação, a fim se de obter o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H) 7,43 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,29 (t, 1H), 3,96
15 (dd, 1H), 2,62 (s, 3H).

Exemplo 27: Preparo de (R)-3-(4-(2-([1,2,4]triazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-((1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona (composto 14)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 24 foi
20 conduzido, exceto quanto à adição de 1,2,3-triazola e uso do composto 17 como um material de iniciação, a fim se de obter o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H) 7,42 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,29 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H).

Exemplo 28: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-fluorometil oxazolidin-2-ona (composto 18)

30 Em 5 ml de cloreto de metileno foram dissolvidos 100

mg do composto 10. À solução foram adicionados 43 mg de trifluoreto de dimetilaminoenxofre (DAST) e 0,078 ml de trietilamina e, então, agitados durante 24 horas. Após ser concentrada, a mistura de reação foi purificada através de cromatografia em coluna a fim se de obter o composto do título, 75 mg. Rendimento: 75%.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H) 7,49 (dd, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,23 (t, 1H), 3,95 (dd, 1H).

Exemplo 29: Preparo de hidrocloreto de (S)-3-(4-(2-(imidazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-aminometil oxazolidin-2-ona (composto 19)

Em 3,4 ml de etanol e 30,6 ml de piridina foram dissolvidos 2,5 g de (S)-3-(4-(2-(imidazol-1-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida. À solução foram adicionados 2,36 g de hidroxilamina em temperatura ambiente e agitados durante 10 horas na temperatura 100 °C. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica assim separada foi lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi desidratada, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo, obtido através de concentração, foi purificado através de cromatografia em coluna e, então, dissolvido em solução de tetrahidrofurano, ácido clorídrico saturado e agitado durante 10 minutos. O sólido, preparado através da reação acima, foi recristalizado para proporcionar composto do título, 1 g.

Exemplo 30: Preparo de (S)-3-(4-(4-(4n5-dimetil oxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 11)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto à adição de 4-(4,5-dimetil oxazol-2-il)-bromobenzeno e uso de (S)-3-(4-trimetilestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida como um material de iniciação, a fim se de obter o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,24(m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,45 (dd, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,16 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo 31: Preparo de (S)-3-(4-(2-(4,5-dimetil oxazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 15)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto à adição de 4-(4,5-dimetil oxazol-2-il)-5-bromopiridina e uso de (S)-3-(4-trimetilestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida como um material de iniciação, a fim se de obter o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

Exemplo 32: Preparo de (S)-3-(4-(2-([1,2,3]triazol-2-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 25)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto à adição de 2-([1,2,3]triazol-2-il)-5-bromopiridina e uso de (S)-3-(4-trimetilestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida como um

material de iniciação, a fim se de obter o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,19 (s, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

Exemplo 33: Preparo de (S)-3-(4-(4-(4(S)-hidróximetil-4,5-dihidroxazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 26)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto à adição de 4-(4(S)-hidróximetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-bromobenzeno e uso de (S)-3-(4-trimetilestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida como um material de iniciação, a fim se de obter o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,23 (t, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

Exemplo 34: Preparo de (S)-3-(4-(4-cianometiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida (composto 31)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto à adição de 4-(4-cianometiltiazol-2-il)-bromobenzeno e uso de (S)-3-(4-trimetilestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida como um material de iniciação, a fim se de obter o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,25 (t, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,67 (m, 4H), 7,44 (dd, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,14

(t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

Exemplo 35: Preparo de (R)-3-(4-(4-(4-hidróximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona (composto 36)

5 O mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido, exceto quanto à adição de 4-(4-hidróximetiltiazol-2-il)-bromobenzeno e uso de (R)-3-(4-trimetilestanil-3-fluorofenil)-5-[1,2,3]triazol-1-il)-metil oxazolidin-2-ona como um material de iniciação, a fim se de
10 obter o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 5,40 (t, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,62 (d, 2H), 4,28 (t, 1H), 3,95 (dd, 1H).

15 **Exemplo 36: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(4-(4-glicilóximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona (composto 37)**

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 10 foi conduzido, exceto quanto ao uso de (R)-3-(4-(4-(4-hidróximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-5-
20 [1,2,3]triazol-1-il)metil oxazolidin-2-ona como um material de iniciação, a fim se de obter o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (dd, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,28 (t, 1H), 4,28 (t, 1H).
25

Exemplo 37: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metóximetil oxazolidin-2-ona (composto 33)

30 Em 10 ml de metanol foram dissolvidos 400 mg de (R)-3-

(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metano-sulfonilóximetil oxazolidin-2-ona preparada na Etapa Secundária do Exemplo 24, À solução foram adicionados 90 mg de metóxido de sódio em temperatura ambiente e, então, 5 agitados durante um dia em temperatura ambiente. A solução foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica assim separada foi lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi desidratada, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em coluna para 10 proporcionar composto do título, 200 mg. Rendimento: 58%.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,45 (s, 3H), 4,08 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,43 (s, 3H).

15 **Exemplo 38: Preparo de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(N,N-dimetilaminometil)oxazolidin-2-ona (composto 40)**

Em 5 ml de dimetilformamida foram dissolvidos 100 mg de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metano-sulfonilóximetil oxazolidin-2-ona preparada 20 na Etapa Secundária do Exemplo 24. À solução foram adicionados 30 mg de hidrocloreto de dimetilamina em temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 30 horas na temperatura de 60°C. Então, a solução foi extraída 25 com acetato de etila e a camada orgânica assim separada foi lavada com água e salmoura. O resíduo, preparado através de desidratação, filtração e concentração da camada orgânica, foi purificado através de cromatografia em coluna para proporcionar composto do título, 70 mg. Rendimento: 76%.

30 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,91 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,76

(t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,63 (s, 3H), 4,27 (m, 3H), 3,94 (dd, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Exemplo 39: Preparo de (S)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-N-metilaminometil oxazolidin-2-ona (composto 41)

Em 7 ml de dimetilformamida foram dissolvidos 200 mg de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-metano-sulfonilóximetil oxazolidin-2-ona, preparada na Etapa Primária do Exemplo 24. A solução foram adicionados 100 mg de hidrocloreto de metilamina e 240 mg de carbonato de potássio em temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 30 horas na temperatura de 80°C. À solução foi adicionado acetato de etila e, então, a camada orgânica assim separada foi lavada com água e salmoura. O resíduo, preparado através de desidratação, filtração e concentração da camada orgânica, foi purificado através de cromatografia em coluna a fim se de obter o composto do título, 80 mg. Rendimento: 45%.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,25 (m, 3H), 3,85 (dd, 1H), 2,49 (d, 3H).

Exemplo 40: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 42)

O mesmo procedimento conforme no Exemplo 10 foi realizada para proporcionar composto do título usando BOC-1-alanina ao invés de BOC-glicina.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,20

(m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 1,36 (d, 3H).

Exemplo 41: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi) metil oxazolidin-2-ona (composto 43)

500 mg de composto 20, preparado em Exemplo 11, foram dissolvidos em água. A solução foi controlada em um pH de 5 com a adição de solução aquosa de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e, então, à camada orgânica foi lentamente adicionada solução saturada de ácido clorídrico em éter. O sólido preparado por meio do método acima foi filtrado e concentrado *in vacuo* para proporcionar o composto do título, 200 mg. Rendimento: 46%.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,54 (bs, 3H), 8,20 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Exemplo 42: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi) metil oxazolidin-2-ona (composto 44)

Com exceção do uso de composto 42, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 41 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,52 (bs, 3H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 1,37 (d, 3H).

Exemplo 43: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil

**tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil
oxazolidin-2-ona (composto 45)**

Com exceção do uso do composto 12, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 41 foi conduzido para
5 preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,48 (bs, 3H), 8,18 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,24 (t, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,86 (m, 2H).

10 **Exemplo 44: Preparo de (S)-3-(4-(4-(4-hidróximetiltiazol-2-il)fenil)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil
acetamida (composto 28)**

Com exceção do uso de (S)-3-(4-trimetilestanil-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil acetamida como um
15 material de iniciação e 4-(4-hidróximetiltiazol-2-il)-bromobenzeno, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 1 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,24 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,40
20 (t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (d, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

**Exemplo 45: ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil
tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-
prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 46)**

25 Com exceção do uso BOC-L-prolina, ao invés de BOC-glicina, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 10 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,25 (bs, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05
30 (m, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,45 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,26

(t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,92 (m, 3H).

**Exemplo 46: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil
tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-
prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 47)**

Com exceção do uso do composto 46, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 41 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,11 (bs, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,89 (m, 3H).

Exemplo 47: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona (composto 48)

Com exceção do uso do composto 27, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 41 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,84 (d, 2H), 2,62 (s, 3H).

Exemplo 48: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 49)

Com exceção do uso BOC-β-alanina, ao invés de BOC-glicina, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 10 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,75

(t, 1H), 7,73 (bs, 3H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,26 (t, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,70 (t, 2H).

Exemplo 49: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 50)

Com exceção do uso do composto 49, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 41 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,11 (bs, 3H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (t, 2H).

Exemplo 50: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3, 4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 51)

Com exceção do uso do composto 16 e BOC-1-alanina, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 10 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,39 (bs, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

Exemplo 51: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin- 5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 52)

Com exceção do uso do composto 51, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 41 foi conduzido para preparar o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,61 (bs, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

5 **Exemplo 52: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 53)**

Com exceção do uso do composto 16 e BOC-1-valina, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 10 foi conduzido para preparar o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,40 (bs, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,62 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,92 (dd, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Exemplo 53: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 54)

Com exceção do uso do composto 53, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 41 foi conduzido para preparar o composto do título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,60 (bs, 3H), 8,21 (s, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Exemplo 54: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona

(composto 55)

Com exceção do uso do composto 16 e BOC-1-prolina, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 10 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,20 (bs, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,26 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,89 (m, 2H).

Exemplo 55: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 56)

Com exceção do uso do composto 55, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 41 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,18 (bs, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,26 (t, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,89 (m, 2H).

Exemplo 56: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 57)

Com exceção do uso do composto 16 e BOC-β-alanina, o mesmo procedimento conforme no Exemplo 10 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,88 (bs, 3H), 7,76 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,62 (s, 3H).

Exemplo 57: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 58)

Com exceção do uso do composto 57, o mesmo
5 procedimento conforme no Exemplo 41 foi conduzido para preparar o composto do título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,08 (bs, 3H), 7,76 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,00
10 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,62 (s, 3H).

**Exemplo 58: Preparo de mono-[(R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil fosfato (composto 72) e (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil
15 fosfato dissódico (composto 59)]**

1. A Etapa Primária

Em 10 ml de um solvente misturado (tetrahydrofurano : cloreto de metileno = 1 : 1) foi dissolvido 1 g de composto
10. À solução foram adicionados 0,6 g de tetrazola e 2,3 g
20 de di-tetrabutyl diisopropilfosfoamidita e agitados durante 15 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi refrigerada para -78°C, 0,7 g de ácido metacloroperbenzóico adicionados e agitada durante 2 horas. Após ser esfriada para -78°C, ácido metacloroperbenzóico (0,7 g) foi
25 adicionado. Quando a mistura de reação foi agitada durante 2 horas, a temperatura da mistura de reação foi elevada para a temperatura ambiente. À mistura de reação foi, então, adicionado acetato de etila. A camada orgânica assim separada foi lavada com bissulfato de sódio, bicarbonato de
30 sódio e salmoura, desidratada, filtrada e concentrada *in*

vacuo, seguido por purificação com cromatografia em coluna, desse modo, proporcionando di-tetrabutyl éter de ácido (R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil fosfórico (0,71 g, 71%).

5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,23 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89 (dd, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

O cristal preparado no método acima foi dissolvido em
10 uma mistura de metanol e clorofórmio. Então, foram adicionados à solução 3,4 ml de metóxido de sódio (solução a 0,3M em metanol) em temperatura ambiente e agitados durante 10 horas. A mistura de reação foi concentrada para preparar o resíduo. O resíduo foi cristalizado e filtrado,
15 desse modo, obtendo o composto do título (composto 59), 300 mg.

¹H NMR (D₂O) δ 8,27 (s, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (s, 3H), 3,90 (m, 4H).

20 **2. A Etapa Secundária**

Em 30 ml de cloreto de metileno foram dissolvidos o composto (0,7 g) da Etapa Primária. À solução foram adicionados 15 ml de ácido trifluoroacético e, então, agitados durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura
25 de reação foi concentrada *in vacuo* para preparar o resíduo. O resíduo foi cristalizado com etanol e etil éter a fim se obter mono-[(R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] fosfato (composto 72), 400 mg.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,74

(t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H).

Exemplo 59: Preparo de (R)-[3-(4-(2-(2-metil-[1,3,4]oxadiazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil fosfato dissódico (composto 60)

Usando o composto 16, o composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 58.

¹H NMR (D₂O) δ 8,33 (s, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (s, 3H), 3,94 (t, 1H), 3,78 (m, 3H).

Exemplo 60: Preparo de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona (composto 61)

Usando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, o composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 1;.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,14 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,58 (m, 1H).

Exemplo 61: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona (composto 62)

Usando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, o composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 10.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 8,19 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,45 (s, 3H), 4,24 (t, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H).

Exemplo 62: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona (composto 63)

Usando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, o
5 composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 43.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,50 (bs, 3H), 8,21 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,43 (s, 3H), 4,24 (t, 1H), 3,99
10 (dd, 1H), 3,86 (m, 2H).

Exemplo 63: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 64)

Usando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, o
15 composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 40.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,25 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,42 (dd, 1H), 4,24
20 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 1,36 (d, 3H).

Exemplo 64: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 65)

Usando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, o
25 composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 42.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,53 (bs, 3H), 8,24 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,42 (dd, 1H), 4,26
30 (t, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 1,37 (d, 3H).

Exemplo 65: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 66)

Usando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, o
5 composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 11.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,25 (m, 2H), 7,79 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,64 (dd, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,43 (dd, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 2,14 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,95 (d, 3H).

Exemplo 66: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 67)

Usando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, o
15 composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 41.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,57 (bs, 3H), 8,22 (m, 2H), 7,79 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,27 (t, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

Exemplo 67: Preparo de ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 68)

Usando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-5-bromopiridina, o
composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 48.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,73 (bs, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,02

(m, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,27 (t, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,70 (t, 2H).

Exemplo 68: Preparo de hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(3-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona (composto 69)

Usando 2-(1-metiltetrazol-5-il)-S-bromopiridina, o composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 49.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,13 (bs, 3H), 7,79 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,74 (t, 2H).

Exemplo 69: Preparo de mono-[(R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil fosfato (composto 73) e (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinilmetil fosfato dissódico (composto 70)]

1. A Etapa Primária

Usando o composto 61, tetrabutyl éster de ácido (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil fosfórico foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 58.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,89 (dd, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

2. A Etapa Secundária

Usando o composto proporcionado na Etapa Primária, 400 mg de mono-[(R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] fosfato

(composto 73) foram preparados de uma maneira similar àquela do Exemplo 58.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,44 (s, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H).

O composto do título (composto 70) foi obtido de uma maneira similar àquela do Exemplo 58.

¹H NMR (D₂O) δ 8,29 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,60 (s, 3H), 3,90 (m, 4H).

Exemplo 70: Preparo de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-([1,2,3]triazol-1-il)metiloxazolidin-2-ona (composto 71)

Usando o composto 61, o composto do título foi preparado de uma maneira similar àquela do Exemplo 24.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,21 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,44 (s, 3H), 4,31 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H).

Exemplo Experimental 1: Ensaio de Atividade antibacteriana *in vivo*

Para testar a atividade antibacteriana dos derivados de oxazolidinona, a atividade antibacteriana, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e Enterococos resistente à vancomicina (VRE), foi representada como a Concentração Inibitória Mínima (MIC₅₀, µg/ml), usando a diluição em agar descrita na técnica Chemotheraphy, 29(1), 76, (1981)). Zyvox, da Pharmacia & Upjohn Inc., correspondendo à Fórmula 3, foi usado como um controle. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

[Tabela 2]

| Composto | Concentração inibitória mínima (MIC ₅₀ , µg/ml) | | Composto | Concentração inibitória mínima (MIC ₅₀ , µg/ml) | |
|----------|---|-------|----------|---|------|
| | MRSA | VRE | | MRSA | VRE |
| Zyvox | 2 | 2 | 37 | 0,5 | 0,5 |
| 1 | 1 | 0,25 | 38 | 0,4 | 1 |
| 2 | 0,5 | 0,125 | 39 | 1 | 1 |
| 3 | 0,25 | 0,25 | 40 | 4 | 8 |
| 4 | 2 | 2 | 41 | 4 | 8 |
| 5 | 0,5 | 0,25 | 42 | 0,5 | 0,25 |
| 6 | NA | NA | 43 | 0,5 | 0,25 |
| 7 | 0,5 | 0,5 | 44 | 0,5 | 0,25 |
| 8 | 16 | 16 | 45 | 0,5 | 0,25 |
| 9 | 0,25 | 0,125 | 46 | 0,5 | 0,25 |
| 10 | 0,5 | 0,25 | 47 | 0,5 | 0,25 |
| 11 | 0,5 | 0,25 | 48 | 0,5 | 1 |
| 12 | 0,5 | 0,25 | 49 | 0,5 | 0,25 |
| 13 | 0,25 | 0,25 | 50 | 0,5 | 0,25 |
| 14 | 0,25 | 0,25 | 51 | 0,5 | 1 |
| 15 | 1 | 1 | 52 | 0,5 | 1 |
| 16 | 0,5 | 1 | 53 | 0,5 | 1 |
| 17 | 1 | 1 | 54 | 0,5 | 1 |
| 18 | 1 | 2 | 55 | 0,5 | 1 |
| 19 | 32 | 32 | 56 | 0,5 | 1 |
| 20 | 0,5 | 0,25 | 57 | 0,5 | 1 |
| 21 | 1 | 1 | 58 | 0,5 | 1 |
| 22 | 1 | 1 | 59 | 0,5 | 0,25 |
| 23 | 2 | 2 | 60 | 0,5 | 1 |
| 24 | 0,5 | 0,5 | 61 | 0,5 | 0,25 |

| | | | | | |
|--|------|-------|----|-----|-------|
| 25 | 0,25 | 0,125 | 62 | 0,5 | 0,25 |
| 26 | 0,5 | 0,5 | 63 | 0,5 | 0,25 |
| 27 | 0,5 | 1 | 64 | 0,5 | 0,25 |
| 28 | 0,5 | 0,5 | 65 | 0,5 | 0,25 |
| 29 | 0,5 | 1 | 66 | 0,5 | 0,25 |
| 30 | 0,5 | 0,5 | 67 | 0,5 | 0,25 |
| 31 | 0,5 | 0,5 | 68 | 0,5 | 0,25 |
| 32 | 0,5 | 1 | 69 | 0,5 | 0,25 |
| 33 | 2 | 2 | 70 | 0,5 | 0,25 |
| 34 | 1 | 1 | 71 | 0,5 | 0,125 |
| 35 | 1 | 1 | 72 | 32 | 32 |
| 36 | 0,5 | 0,5 | 73 | 32 | 32 |
| NA: Não determinado MRSA: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina VRE: Enterococos resistente à vancomicina | | | | | |

Conforme ilustrado na Tabela 2, os derivados da presente invenção tinham eficácia antibacteriana suficiente contra *Staphylococcus aureus* (MRSA) e Enterococos (VRE), a despeito do uso de uma menor concentração dos derivados do que de Zyvox. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção podem ser úteis como antibióticos.

Exemplo Experimental 2: Ensaio de solubilidade

Para testar a solubilidade dos derivados da presente invenção, um experimento foi realizada abaixo. Os derivados da presente invenção foram adicionados a 200 µl de água destilada e, então, a solução foi agitada durante 2 minutos. A turbidez da solução foi observada a olho nu.

Quando os derivados não foram completamente dissolvidos, 50 µl de água destilada foram adicionados à solução. Então, a turbidez da solução foi avaliada da

maneira acima para descobrir o ponto em que a solução se tornava transparente.

Quando 2 mg dos derivados foram primeiro adicionados à água destilada e completamente dissolvidos de modo que a solução se tornasse transparente, mais 2 mg dos derivados foram adicionados à solução. Então, o estado da solução foi observado. Os derivados da presente invenção foram adicionados cinco vezes. Então, a solubilidade da solução foi avaliada. O ensaio de solubilidade foi realizado repetidamente três vezes por meio do método acima e a média dos resultados calculada. As médias são mostradas na Tabela 3.

[Tabela 3]

| Composto | Solubilidade | Composto | Solubilidade |
|----------|--------------|----------|--------------|
| Zyvox | 3 mg/ml | 51 | > 50 mg/ml |
| 10 | 10 µg/ml | 52 | > 50 mg/ml |
| 12 | 28 mg/ml | 53 | 30,3 mg/ml |
| 16 | 20 µg/ml | 54 | 2,9 mg/ml |
| 20 | 4,7 mg/ml | 55 | 7,2 mg/ml |
| 27 | > 50 mg/ml | 56 | > 50 mg/ml |
| 42 | > 50 mg/ml | 57 | > 50 mg/ml |
| 43 | 4,2 mg/ml | 58 | 5,5 mg/ml |
| 44 | > 50 mg/ml | 59 | > 50 mg/ml |
| 45 | 12 mg/ml | 60 | > 50 mg/ml |
| 46 | < 1,63 mg/ml | 62 | 28 mg/ml |
| 47 | 2 mg/ml | 64 | > 50 mg/ml |
| 48 | > 50 mg/ml | 66 | 4,7 mg/ml |
| 49 | 2,6 mg/ml | 68 | 2,6 mg/ml |
| 50 | 20,4 mg/ml | 70 | > 50 mg/ml |

Conforme mostrado na Tabela 3, a solubilidade do

composto 42 (> 50 mg/ml) que é transformado em uma pró-droga dos derivados, era intensificada quando comparado àquela do Zyvox (3 mg/ml) e do composto 10 (10 mg/ml).

Conseqüentemente, quando os derivados da presente invenção foram formulados para administração oral, a absorção dos derivados pode ser intensificada. Quando os derivados foram formulados como injeções. Várias formações dos derivados podem ser obtidas.

Exemplo Experimental 3: Teste de toxicidade aguda através de administração oral dos derivados a camundongos

Para testar a toxicidade aguda dos compostos da presente invenção, o seguinte experimento foi realizado.

Uma mistura de hidróxipropilmetil celulose a 1% e 200 mg de um composto selecionado do grupo consistindo dos compostos 10, 12, 16, 17, 20, 22, 24 e 27 foi administrada a 5 camundongos ICR (machos de 5 semanas de idade, 20 g \pm 2 g de peso). E, então, a letalidade durante 2 semanas, peso, sintomas, etc., foram observados para determinar a Dose Letal Mínima (MLD, mg/kg). Zyvox da Pharmacia & Upjohn Inc. foi usado como um controle. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

[Tabela 4]

| Composto | Dose Letal Mínima (MLD, mg/kg) |
|----------|--------------------------------|
| Zyvox | > 1000 |
| 10 | > 1000 |
| 12 | > 1000 |
| 16 | > 1000 |
| 17 | > 1000 |
| 20 | > 1000 |
| 22 | > 1000 |

| | |
|----|--------|
| 24 | > 1000 |
| 27 | > 1000 |

Observando a sobrevivência, alteração no peso, testes no sangue e síndrome de toxicidade, etc., foi provado que a administração de uma composição da presente invenção não tem efeitos tóxicos.

5 Os compostos da presente invenção têm excelente eficácia com relação à atividade antibacteriana, sem qualquer toxicidade presente, de acordo com a Tabela 4.

Exemplos de formulação: Preparo de Composições

Farmacêuticas

10 1. Preparo de um pó

Derivado de oxazolidinona 2 g

Lactose 1 g

Os materiais acima foram misturados e, então, a mistura foi enchida em uma embalagem fechada para preparar
15 um pó.

2. Preparo de tabletes

Derivado de oxazolidinona 500 mg

Amido de milho 100 mg

Lactose 100 mg

20 Estearato de magnésio 2 mg

Os materiais acima foram misturados e, então, a mistura foi transformada em tabletes por meio de um método conhecido para preparar os tabletes.

3. Preparo de cápsula

25 Derivado de oxazolidinona 500 mg

Amido de milho 100 mg

Lactose 100 mg

Estearato de magnésio 2 mg

Os materiais acima foram misturados e a mistura foi enchida em uma cápsula de gelatina por meio de um método conhecido para preparar as cápsulas.

4. Preparo de Injeção

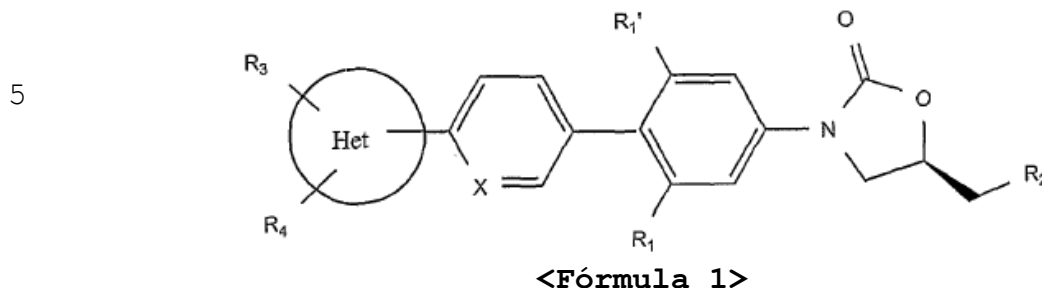
5 Derivado de oxazolidinona 500 mg
Tampão de citrato manutenção de um pH de 3,5

Isotonicidade em Dextrose

10 O derivado de oxazolidinona, sal de citrato de sódio, ácido cítrico e dextrose foram enchidos em frascos de 20 ml, esterilizado, para injeção e, então, vedados usando uma tampa de alumínio. A mistura foi dissolvida em água destilada para injeção e, então, diluída em solução de água destilada, tendo um volume apropriado, para injeção.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de oxazolidinona caracterizado por apresentar a Fórmula 1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

10 em que

X representa carbono ou nitrogênio;

R₁ e R₁' são flúor ou R₁ é flúor e R₁' é hidrogênio ou R₁ é hidrogênio e R₁' é flúor;

15 R₂ é -OR₇, flúor, alquilfosfato, monofosfato ou um sal de sódio de monofosfato;

R₇ é hidrogênio, C₁₋₃ alquila ou aminoácido acilado, em que o aminoácido é alanina, glicina, prolina, isoleucina, leucina, fenilalanina, β-alanina ou valina;

20 Het é um anel heterocíclico ou um anel heteroaromático de 5 átomos, tal como pirrol, furano, piperazina, piperidina, 1,2,4-triazola, 1,2,3-triazola, tetrazola, pirazola, pirrolidina, oxazola, isoxazola, oxadiazola, piridina, pirimidina, tiazola ou pirazina;

25 R₃ é grupo C₁₋₄ alquila que é não substituído ou substituído por ciano ou -(CH₂)_m-OR₇; m é 0 ou 1; e

R₄ é hidrogênio, grupo C₁₋₄ alquila que é não substituído ou substituído por ciano, -(CH₂)_m-OR₇ (m representa 0 ou 1, 2, 3, 4) ou cetona.

30 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R₁ ser hidrogênio e R₁' ser flúor.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** por R₂ ser -OH.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** por R₂ ser -OR₇ e R₇ ser o aminoácido acilado.

5 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** por R₂ ser selecionado do grupo consistindo em alquilfosfato, monofosfato e um sal de sódio de monofosfato.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 1 a 5, **caracterizado** por R₃ ser metila.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato do sal
farmaceuticamente aceitável ser formado com um ácido
selecionado do grupo consistindo de ácido clorídrico, ácido
15 brômico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico,
ácido acético, ácido láctico, ácido maléico, ácido
fumárico, ácido glucônico, ácido metano-sulfônico, ácido
glicônico, ácido succínico, ácido 4-tolueno-sulfônico,
ácido trifluoroacético, ácido galacturônico, ácido
20 embônico, ácido glutâmico e ácido aspártico.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato do ácido ser ácido clorídrico ou ácido trifluoroacético.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
25 **caracterizado** por ser selecionado do grupo consistindo em:

Composto 10) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)
piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-
ona,

Composto 12) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-
30 metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóxi

metil oxazolidin-2-ona,

Composto 18) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-fluorometil oxazolidin-2-ona,

5 Composto 20) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

Composto 38) (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3,5-difluorofenil)-5-hidróximetil

10 oxazolidin-2-ona,

Composto 42) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

Composto 43) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil
15 tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)
metil oxazolidin-2-ona,

Composto 44) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metil
tetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-
alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

20 Composto 45) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóximetil oxazolidin-2-ona,

Composto 46) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-

25 prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

Composto 47) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-prolinilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

Composto 49) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-

alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

Composto 50) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

5 Composto 59) (R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil fosfato dissódico,

Composto 61) (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidróximetil oxazolidin-2-ona,

Composto 62) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóxi metil oxazolidin-2-ona,

Composto 63) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-glicilóxi metil oxazolidin-2-ona,

Composto 64) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

20 Composto 65) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

Composto 66) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

Composto 67) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(L-valilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

Composto 68) ácido trifluoroacético de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-

alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

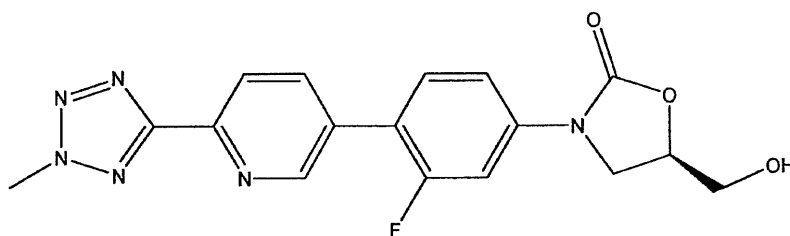
Composto 69) hidrocloreto de (R)-3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-(β-alanilóxi)metil oxazolidin-2-ona,

5 Composto 70) (R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil fosfato dissódico,

Composto 72) mono-[(R)-[3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]
10 fosfato, e

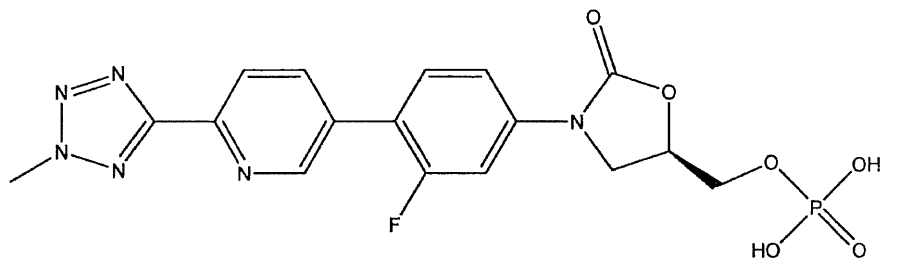
Composto 73) mono-[(R)-[3-(4-(2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] fosfato.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
15 **caracterizado** por apresentar a fórmula:



20

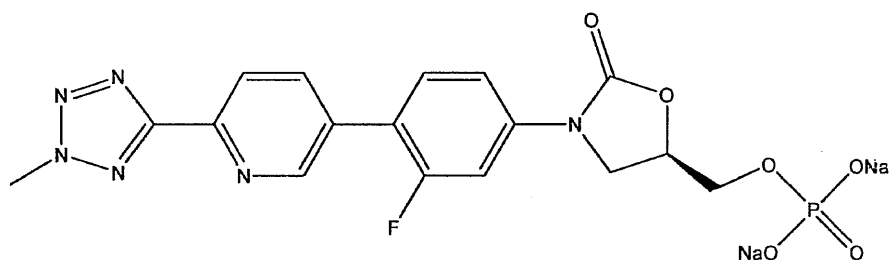
11. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por apresentar a fórmula:



25

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
30 **caracterizado** por apresentar a fórmula:

5



13. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

10 14. Composto ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado** por ser para uso no tratamento de infecção bacteriana em um indivíduo.

15 15. Composto ou composição, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato da infecção bacteriana resultar de uma bactéria Gram-positiva.

16. Composto ou composição, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato da bactéria Gram-positiva ser selecionada do grupo consistindo em *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*,
20 *Clostridium*, e *Mycobacterium*.

"DERIVADO DE OXAZOLIDINONA E SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

A presente invenção se refere a novos derivados de oxazolidinona, a um método de preparo dos mesmos e a
5 composições farmacêuticas compreendendo os derivados para uso em um antibiótico. O derivados de oxazolidinona da presente invenção mostram atividade inibitória contra um amplo espectro de bactérias e menor toxicidade. As pró-
drogas, preparadas através de reação do composto tendo um
10 grupo hidroxila com um aminoácido ou fosfato, têm uma excelente eficácia sobre a solubilidade dos mesmos contra água. Ainda, os derivados da presente invenção podem exercer atividade antibacteriana potente versus vários patógenos humanos e animais, incluindo bactérias Gram-
15 positivas, tais como Staphylococos, Enterococos e Streptococos, microorganismos anaeróbicos, tais como Bacteróides e Clostridia e microorganismos resistentes a ácido, tais como *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium*. Conseqüentemente, as composições compreendendo a
20 oxazolidinona são usadas em um antibiótico.