

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 388**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07827038 .6**  
96 Fecha de presentación: **09.11.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2086968**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **Derivados de 5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona**

30 Prioridad:  
**10.11.2006 WO PCT/IB2006/054189**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.05.2012**

73 Titular/es:  
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.  
GEWERBESTRASSE 16  
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:  
**HUBSCHWERLEN, Christian;  
PANCHAUD, Philippe y  
SPECKLIN, Jean-Luc**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 380 388 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona.

La presente invención se refiere a nuevos antibióticos quiméricos que se obtienen a partir de derivados de oxazolidinona unidos a una quinolona o naftiridinona mediante un espaciador, composiciones farmacéuticas antibacterianas que los contienen y el uso de estos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas). Estos compuestos quiméricos son útiles como agentes antimicrobianos efectivos contra una variedad de patógenos humanos y veterinarios que incluyen entre otras, bacterias aerobias Gram-positivas, bacterias Gram-negativas, organismos anaerobios y organismos acidófilos.

El intensivo uso de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva en los microorganismos produciendo mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerban el problema de desarrollo de resistencia creando situaciones de crecimiento lento para los microbios patógenos, por ejemplo en las uniones artificiales, y manteniendo los sepósitos en el huésped de largo plazo, como por ejemplo, en los pacientes inmuno-comprometidos.

En la situación hospitalaria, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus ssp.*, y *Pseudomona aeruginosa*, principales fuentes de infecciones, se han vuelto resistentes a múltiples fármacos y por consiguiente difíciles, si no imposibles de tratar:

- *S. aureus* es resistente a  $\beta$ -lactama, quinolona y ahora incluso a vancomicina;
- *S. pneumoniae* se ha vuelto resistente a penicilina, quinolona e incluso a los nuevos macrólidos;
- *Enterococci* son resistentes a quinolona y vancomicina y las  $\beta$ -lactamas nunca fueron eficaces contra estas cepas.

Además, los nuevos organismos emergentes como el *Acinetobacter spp.* o el *C. difficile*, los cuales han sido seleccionados durante la terapia con los antibióticos usados actualmente, están volviéndose un problema real en la situación hospitalaria.

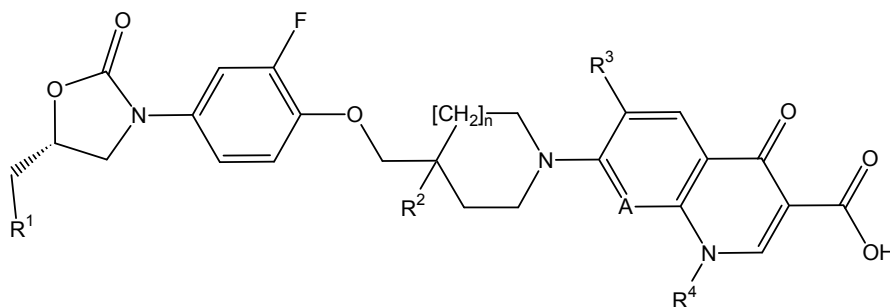
Además, cada vez más microorganismos que causan infecciones persistentes se están reconociendo como agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas severas como úlceras pépticas o enfermedades del corazón.

En una molécula quimérica dos o más moléculas que existen separadamente en su estado nativo se unen para formar una sola entidad (es decir una molécula) teniendo la funcionalidad deseada de todas sus moléculas constituyentes.

En la literatura se han dado a conocer moléculas en las que se han unido dos antibióticos que tienen dos modos de acción diferentes (por ej. *Journal de Antimicrobial Chemotherapy* (1994), 33, 197-200). Muchos de ellos, sin embargo, son de tal modo que las dos partes antibióticas son liberadas después de la activación biológica (por ejemplo escisión del éster central, escisión beta-lactama). Químicamente y bioquímicamente las moléculas quiméricas estables que ligan, como éstos, en dos dianas diferentes se han informado más raramente. Por ejemplo, híbridos de oxazolidinona-quinolona han sido reportados como útiles agentes antimicrobianos efectivos contra una variedad de patógenos resistentes a múltiples fármacos (WO 03/032962, WO 03/031443 y WO 2004/096221, WO 2005/023801 y WO 2005/058888). Además, la síntesis y evaluación biológica de estos híbridos (*Bioorg. & Med. Chem.* (2003), 11, 2313-2319) y la influencia del espaciador central en la actividad antibacteriana en la relación de estructura-actividad en la serie de oxazolidinona-quinolona también ha sido reportado (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2003), 13, 4229-4233). Todos estos derivados contienen un residuo de 4 aminometil-oxazolidinona como parte del farmacóforo de la oxazolidinona.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los derivados quiméricos de fórmula I, como se definen de ahora en adelante, son agentes antimicrobianos particularmente eficaces que se muestran efectivos contra una variedad de bacterias resistentes a múltiples fármacos.

Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

R<sup>1</sup> representa OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> o OCOR<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> representa H, OH o OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

A representa N o CR<sup>6</sup>;

5 R<sup>3</sup> representa H o flúor;

R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es el residuo de un aminoácido natural, del enantiómero de un aminoácido natural o de dimetilaminoglicina;

R<sup>6</sup> representa H, alcoxi o un halógeno; y

n es 0 ó 1;

10 y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida por una persona experimentada en la técnica.

15 Los párrafos siguientes proveen definiciones de varios restos químicos para los compuestos según la invención y son considerados para aplicarlos uniformemente a lo largo de la especificación y reivindicaciones, a menos que otra definición expuesta de otro modo proporcione una definición más amplia o más estrecha.

20 A menos que se especifique en contra, el término "alquilo" (utilizado solo o en combinación) se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada conteniendo 1 a 6 átomos de carbono, y preferentemente 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo, *iso*-pentilo, *n*-hexilo e *iso*-hexilo. El término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)" (x es un número entero) se refiere a un grupo alquil de cadena saturada o cadena ramificada conteniendo 1 a x átomos de carbono.

25 El término "alcoxi" se refiere a grupo alcoxi de cadena saturada o cadena ramificada, conteniendo 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *ter*-butoxi o *n*-hexiloxi. El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)" (x es un número entero) se refiere a un grupo alcoxi de cadena saturada o cadena ramificada conteniendo 1 a x átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, y preferiblemente flúor o cloro.

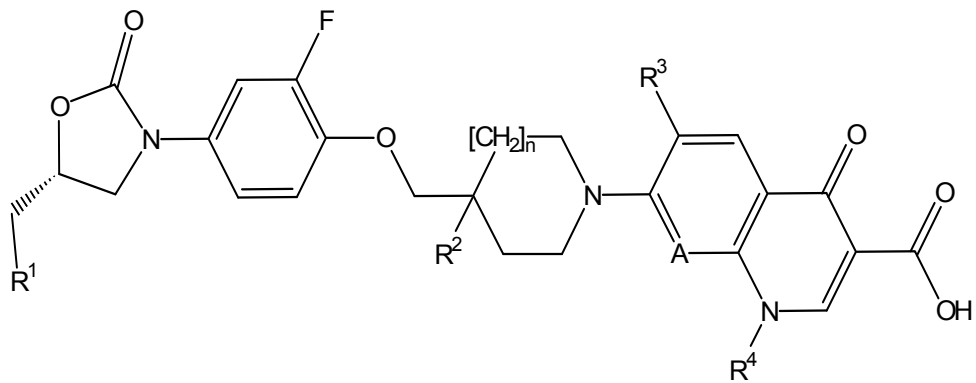
30 El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un resto hidrocarburo saturado cíclico conteniendo 3 a 6 átomos de carbono y preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo y ciclopentilo.

Cuando es escrito que R<sup>5</sup> es el residuo de un aminoácido, esto significa que R<sup>5</sup>-COOH es el correspondiente aminoácido.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácidos no-tóxicas y/o bases inorgánicas u orgánicas. La referencia puede obtenerse de "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

40 A menos que se utilice con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" puesto antes de un valor numérico "X" se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, el término "aproximadamente" puesto antes de una temperatura "Y" se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C; además, temperatura ambiente significará, en la patente actual, 25 °C.

45 En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que son también compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>



I<sub>CE</sub>

en la que

R<sup>1</sup> representa OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> o OCOR<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> representa H, OH o OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

A representa N o CR<sup>6</sup>;

5 R<sup>3</sup> representa flúor;

R<sup>4</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)o cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es el residuo de un aminoácido natural (en particular el residuo de Ala);

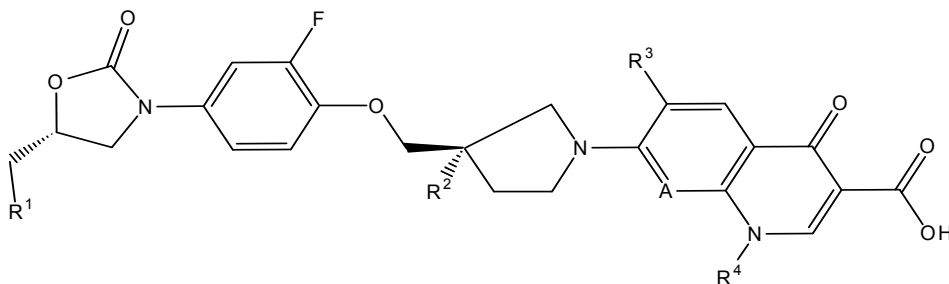
R<sup>6</sup> representa H o alcoxi; y

n es 0 ó 1;

10 y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>.

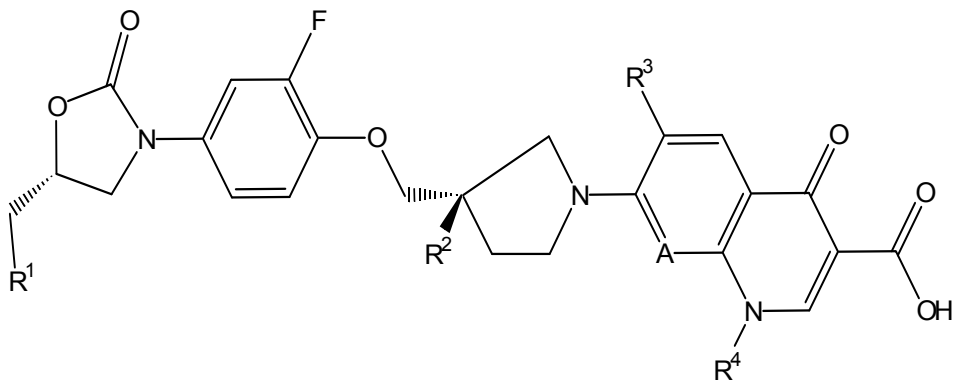
De acuerdo la primera y principal realización de esta invención, los compuestos de fórmula I son tal que n es 0. Tales compuestos estarán de aquí en adelante referidos como "compuestos de fórmula I<sub>5</sub>".

15 Según una variante particular de la principal primera realización, los compuestos de fórmula I<sub>5</sub> serán tales que ellos tendrán la siguiente estereoquímica:



I<sub>5</sub>

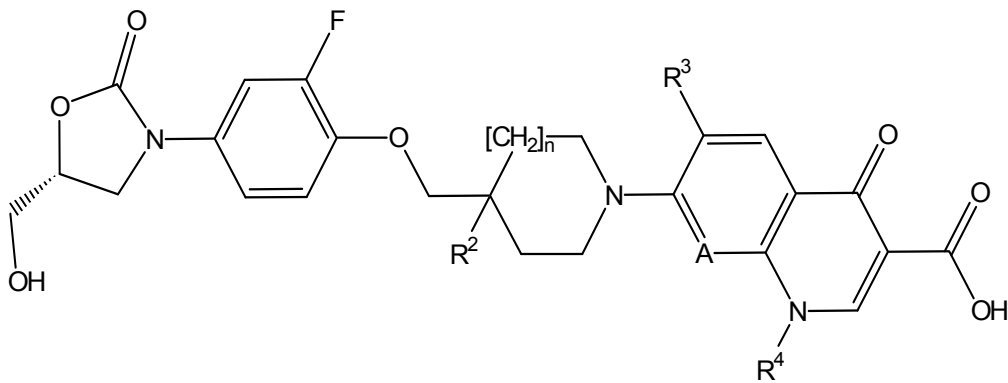
De acuerdo a otra variante de la principal primera realización, los compuestos de fórmula I<sub>5</sub> serán tales que ellos tendrán la estereoquímica siguiente:



I<sub>52</sub>

Según una segunda realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en que n es 1. Tales compuestos estarán de ahora en adelante referidos como "compuestos de fórmula I<sub>6</sub>".

5 Según una realización adicional principal de esta invención, los compuestos de fórmula I son tal que ellos también son compuestos de fórmula I<sub>D</sub>



I<sub>D</sub>

en la que

R<sup>2</sup> representa H o OH;

A representa N o CR<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> representa flúor;

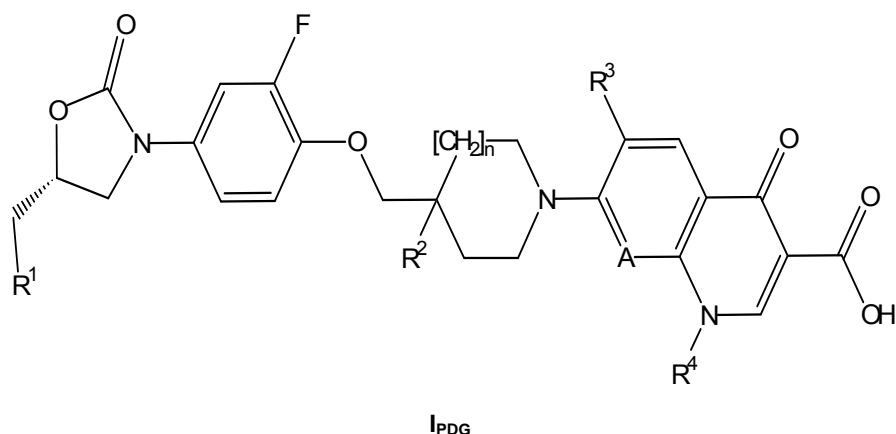
10 R<sup>4</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo;

R<sup>6</sup> representa H o alcoxi; y

n en 0 ó 1.

Según otra realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I son tales que también son compuestos de fórmula I<sub>PDG</sub>

15



en la que

$R^1$  representa OH y  $R^2$  representa  $OPO_3H_2$ , o  $R^1$  representa  $OPO_3H_2$  o  $OCOR^5$  y  $R^2$  representa H, OH o  $OPO_3H_2$ ;

A representa N o  $CR^6$ ;

5  $R^3$  representa flúor;

$R^4$  representa H, alquilo ( $C_1$ - $C_3$ )o cicloalquilo;

$R^5$  es el residuo de un aminoácido natural (en particular el residuo de Ala);

$R^6$  representa H o alcoxi; y

n es 0 ó 1.

10 Según una realización particular de esta invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en que A representa N.

Según otra realización particular de esta invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en que A representa  $CR^6$ . En este caso,  $R^6$  preferiblemente representa H o alcoxi (y en particular H o metoxi).

De acuerdo a una variante importante de esta invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en que  $R^1$  es OH.

15 Según otra importante variante de esta invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en que  $R^1$  es  $OPO_3H_2$  o  $OCOR^5$ .

Según otra importante variante de esta invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en que  $R^2$  es H.

Según otra importante variante de esta invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en que  $R^2$  es OH.

Según otra amplia e importante variante de esta invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en que  $R^2$  es  $OPO_3H_2$ .

20 Preferiblemente, el residuo aminoácido  $R^5$  es aquel en que  $R^5$ -COOH representa un aminoácido natural (preferentemente Ala).

Compuestos de fórmula I preferidos son también aquellos donde por lo menos una de las siguientes características está presente:

❖ A representa  $CR^6$ ;

25 ❖  $R^1$  representa OH o  $OPO_3H_2$ ;

❖  $R^2$  representa H o OH;

❖  $R^3$  representa flúor;

❖  $R^4$  representa ( $C_1$ - $C_3$ )alquil o cicloalquilo.

30 Compuestos de fórmula I más preferidos son aquellos en que por lo menos una de las siguientes características está presente:

- ❖ n es 0;
- ❖ A representa CR<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> representando H o alcoxi (y preferiblemente H o metoxi);
- ❖ R<sup>1</sup> representa OH;
- 5 ❖ R<sup>2</sup> representa H o OH;
- ❖ R<sup>3</sup> representa flúor;
- ❖ R<sup>4</sup> representa cicloalquilo.

Compuestos de fórmula I más preferentes son aquellos donde al menos una de las siguientes características esta presente:

- 10 ❖ n es 0;
- ❖ A representa CR<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> representando H o metoxi;
- ❖ R<sup>1</sup> representa OH;
- ❖ R<sup>2</sup> representa H o OH (y preferentemente OH);
- ❖ R<sup>3</sup> representa flúor;
- 15 ❖ R<sup>4</sup> representa (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo (y en particular ciclopropil).

Los siguientes compuestos de fórmula I son particularmente preferidos:

- Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- 20 Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;
- 25 Ácido-7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonooximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- 30 Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-((R)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-((R)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- 35 Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-((S)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-((R)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- 40 Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-((S)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-((S)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pirrolidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-fosfonooxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

Ácido-1-etil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

- 5 Ácido-7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil]-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

Ácido-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

- 10 Ácido-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

Así como las sales de éstos (y en particular las sales farmacéuticamente aceptables de éstos).

Los derivados quiméricos de fórmula I son adecuados para el uso como medicamentos, particularmente como agentes antimicrobianos, en medicina humana pero también en medicina veterinaria en el tratamiento de especies como los cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves.

- 15 Los derivados quiméricos de fórmula I según la presente invención también son útiles para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infecciones (infecciones preferentemente bacterianas o infecciones por protozoos) y trastornos relacionados a las infecciones (preferentemente trastornos relacionados a las infecciones bacterianas o a las infecciones por protozoos).

- 20 Los compuestos de acuerdo a esta invención son particularmente activos contra las bacterias y los organismos similares a bacterias. Ellos son por consiguiente, particularmente adecuados en el ser humano, así como en los animales, para la profilaxis y la quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos, así como los trastornos relacionados a infecciones bacterianas que comprenden la pulmonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, y mastoiditis relacionadas a la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas a la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos Grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas a infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a antibacterianos conocidos tales como, pero no limitados a, beta-lactámicos, vancomicina, aminoglucósidos, quinolonas, cloramfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones y abscesos no complicados de la piel y tejidos blandos, y fiebre puerperal relacionadas a infección por *Staphylococcus aureus*, coagulasa-negativa estafilococos (por ej., *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, estreptococos grupos C-F (colonia estreptococos minúsculas), *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones agudas del tracto urinario no complicadas relacionadas a infecciones por *Staphylococcus aureus*, coagulasa-negativa estafilococos species, o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas sexualmente relacionadas a infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades relacionadas a toxinas por infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de shock tóxico), o estreptococos Grupos A, B, y C; úlceras relacionadas a infección por *Helicobacter pylori*; síndromes sistémicos febriles relacionados a infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada a infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas a infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; enfermedad diseminativa por *Mycobacterium avium* complex (MAC) relacionada a infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionadas a infección por *Campylobacter jejuni*; infección intestinal por protozoo causada por *Cryptosporidium spp.*; infección odontogénica relacionada a infección por *Streptococcus viridans*; tos convulsiva relacionada a infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada a infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada a infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

- 55 Compuestos de fórmula I según la presente invención son adicionalmente útiles para la preparación de medicamentos para el tratamiento de infecciones que son mediadas por bacterias tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacterias, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes* y bacterioide *spp.* Además, compuestos de fórmula I de acuerdo a la presente invención son ampliamente utilizados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que son mediadas por *Clostridium difficile*.



Los compuestos de fórmula I de acuerdo a la presente invención son ampliamente útiles para el tratamiento de infecciones por protozoos causadas por *Plasmodium malaria*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania spp.*

5 Las listas precedentes de patógenos serán interpretadas meramente como ejemplos y de ninguna manera como limitantes.

Así como en los seres humanos, también pueden tratarse las infecciones bacterianas en otras especies como los cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves.

10 Por consiguiente, los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o el tratamiento de infecciones bacterianas (preferentemente aquellos causados por los patógenos mencionados en las listas de arriba).

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

15 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar a cualquier persona experimentada en la técnica (vea por ejemplo Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, *The Science y Practice de Pharmacy*, 20th Edition, Philadelphia College de Pharmacy y Science) por incorporación de compuestos descritos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con adecuados, materiales portadores no-tóxicos, inertes, sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles y, si se desea, adjuvantes farmacéuticos usuales.

20 Otro aspecto de la invención concierne al uso de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento concebido para la prevención o tratamiento de una infección que comprende la administración al paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de acuerdo a la fórmula I o sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 Además, los compuestos de fórmula I también pueden utilizarse para propósitos de limpieza, por ejemplo para remover microbios patógenos y bacterias del instrumental quirúrgico o para hacer aséptica una sala o un área. Para estos propósitos, los compuestos de fórmula I pueden estar contenidos en una solución o en una formulación de *spray*.

30 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, I<sub>51</sub>, I<sub>52</sub>, I<sub>6</sub>, I<sub>D</sub> o I<sub>PDG</sub> será entendido como que también se refiere a una sal (aproximadamente todo una sal farmacéuticamente aceptable) de un compuesto de fórmula I, I<sub>51</sub>, I<sub>52</sub>, I<sub>6</sub>, I<sub>D</sub> o I<sub>PDG</sub> respectivamente, como apropiado y adecuado. Además, cualquier preferencia indicada para los compuestos de fórmula I (tanto para los mismos compuestos, sales de éstos, composiciones que contienen los compuestos o sales de estos, usos de los compuestos o sales de éstos, etc.) aplica *mutatis mutandis* a compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>, compuestos de fórmula I<sub>5</sub>, compuestos de fórmula I<sub>51</sub>, compuestos de fórmula I<sub>52</sub>, compuestos de fórmula I<sub>6</sub>, compuestos de fórmula I<sub>D</sub> y compuestos de fórmula I<sub>PDG</sub>.

35 De acuerdo a la invención, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por los procesos descritos de aquí en adelante.

### **Preparación de compuestos de fórmula I**

#### Abreviaturas

Las siguientes abreviaciones se utilizan a lo largo de la memoria y en los ejemplos:

40

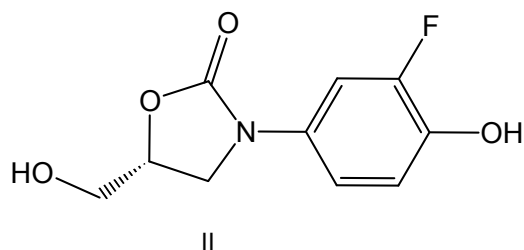
AcOH	ácido acético
AD-mix α	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinina)ftalazina, K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> y K <sub>2</sub> OsO <sub>4</sub> x 2H <sub>2</sub> O
AD-mix β	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinidina)ftalazina, K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> y K <sub>2</sub> OsO <sub>4</sub> x 2H <sub>2</sub> O
Alloc	aliloxicarbonil
45 aq.	acuoso
BnBr	bromuro de bencilo

	Boc	<i>ter</i> -butoxicarbonil
	<i>t</i> -BuOK	<i>ter</i> -butilato de potasio
	Cbz	benciloxicarbonil
	DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
5	DCM	diclorometano
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
10	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfoxido
	EA	Acetato de etilo
	EDC	1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro
	ESI	Ionización por electro-spray
15	éter o Et <sub>2</sub> O	dietil éter
	FC	cromatografía rápida
	h	hora
	Hex	<i>n</i> -hexano
	MeCN	acetonitrilo
20	MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	MS	espectroscopía de Masa
	NaOMe	metilato de sodio
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
25	org.	orgánico
	Pd/C o Pd(OH) <sub>2</sub> /C	paladio o dihidroxipaladio en carbón
	PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
	TA	Temperatura ambiente
	sat.	saturado
30	SiO <sub>2</sub>	gel de sílice
	TBDMSCI	cloruro de <i>ter</i> -butildimetilsililo
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
35	TMSCI	trimetilsilil cloruro

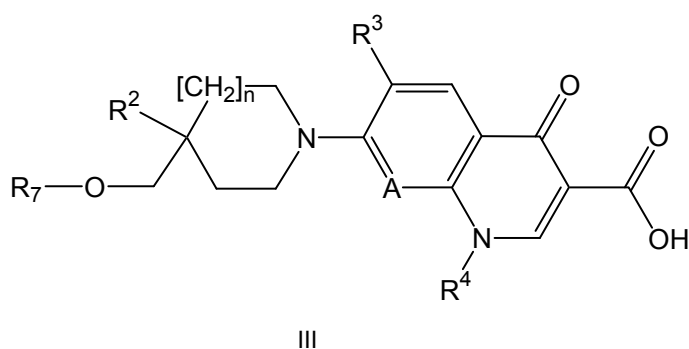
**Vías Generales de preparación:**

Los nuevos compuestos de fórmula I pueden ser producidos en concordancia con la presente invención por

a) reacción del compuesto de fórmula II



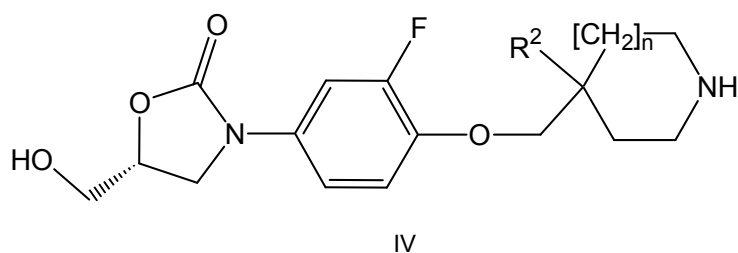
Con un compuesto de fórmula III



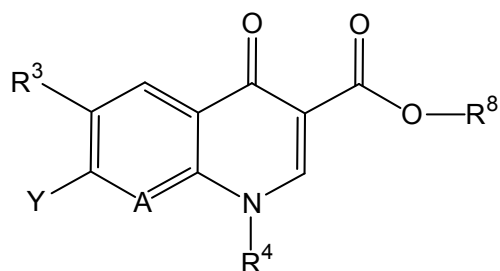
5 en la que n, A, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la fórmula I y R<sup>7</sup> es alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sulfonyl (por ej. metilsulfonyl), trifluorometilsulfonyl o arilsulfonyl (por ej. fenil- o *p*-tolil-sulfonyl) y R<sup>2</sup> es OH o H, o R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un enlace (por ej. forma R<sup>2</sup> y OR<sup>7</sup>, junto con los átomos de carbono que los llevan, un anillo epóxido), preferiblemente entre aproximadamente los 10 °C y 100 °C (más preferiblemente entre aproximadamente los 40 °C y 80 °C), en presencia de una base inorgánica como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o una base orgánica como TEA en un solvente orgánico (por ej. DMF);

o

10 b) reaccionando un compuesto de fórmula IV



en la que n es como se define en la fórmula I y R<sup>2</sup> es H o OH,  
con un compuesto de fórmula V



V

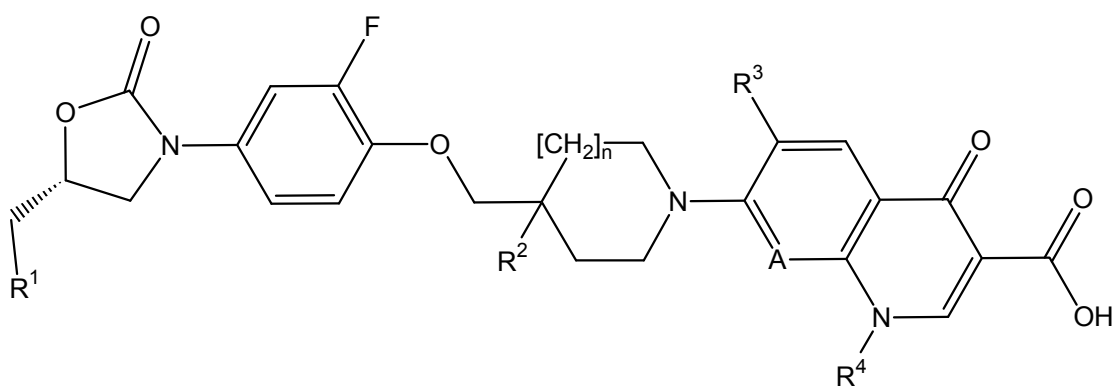
donde A, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define en la fórmula I, Y es un halógeno y R<sup>8</sup> es hidrógeno, BF<sub>2</sub> o B(OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alquil (por ej. metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil o *ter*-butil), alil, aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alquil (por ej. bencil, *p*-nitrobencil o *p*-metoxibencil), tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alquilsilil (por ej. trimetilsilil o *ter*-butildimetilsilil) o diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alquilsilil (por ej. *ter*-butildifenilsilil), preferiblemente entre aproximadamente 10 °C y 100 °C, más preferiblemente entre aproximadamente 40 °C y 80 °C en la presencia de una base orgánica, como TEA o DIPEA, en un solvente orgánico, por ej. NMP;

o

c) convirtiendo un compuesto de fórmula I donde R<sup>1</sup> es OH en un compuesto de fórmula I donde R<sup>1</sup> es OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> o OCOR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> siendo el residuo de un aminoácido natural, de el enantiómero de un aminoácido natural o de dimetilaminoglicina;

o

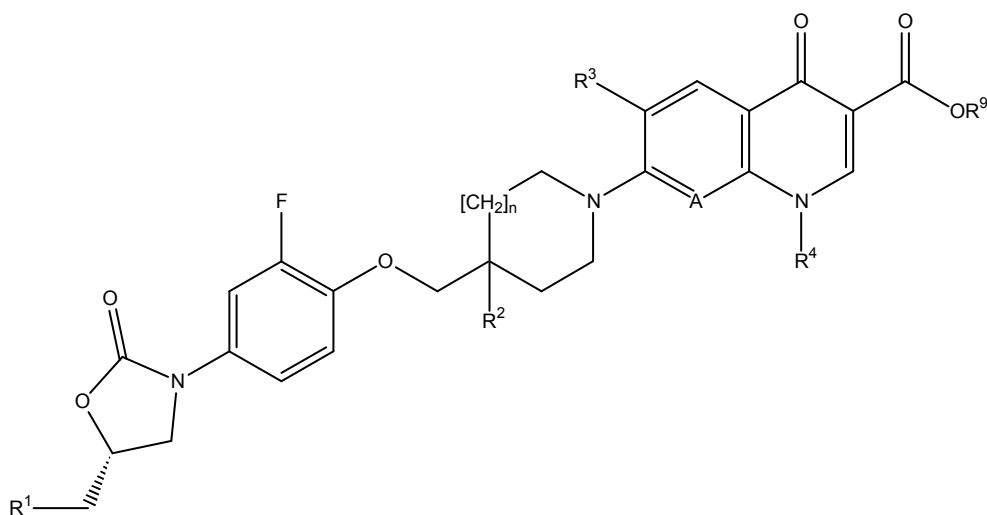
d) convirtiendo un compuesto de fórmula I<sub>PG</sub>

I<sub>PG</sub>

en la que R<sup>1</sup> es OPG<sup>1</sup> (siendo PG<sup>1</sup> un grupo protector para una función alcohol), R<sup>2</sup> es OH, y n, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A tienen el mismo significado que en la fórmula I, en un compuesto de fórmula I donde R<sup>2</sup> es OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> y subsecuentemente con la remoción del grupo protector PG<sup>1</sup>, ejemplos de grupos protectores PG<sup>1</sup> adecuados son los grupos alquilsilil o diarilalquilsilil como también trimetilsilil, *ter*-butildimetilsilil o *ter*-butildifenilsilil (estrategias para introducir éstos grupos protectores y remover los mismos han sido resumidos en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., *Thieme* (1994));

o

e) convirtiendo un compuesto de fórmula VI



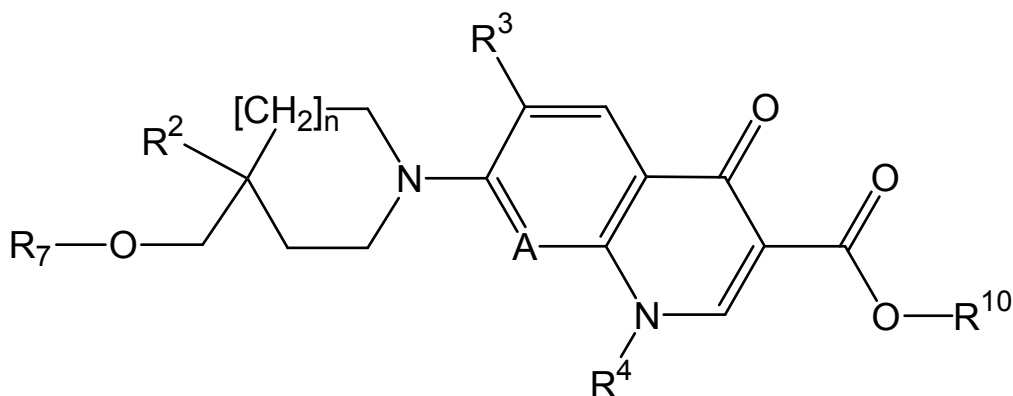
VI

en la que  $R^9$  es alquil ( $C_1-C_5$ ) (por ej. metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil o *ter*-butil), aril- $(C_1-C_5)$ alquil (por ej. bencil, *p*-nitrobencil o *p*-metoxibencil), alil, tri- $(C_1-C_5)$ alquilsilil (por ej. trimetilsilil o *ter*-butildimetilsilil) o diaril- $(C_1-C_5)$ alquilsilil (por ej. *ter*-butildifenilsilil) y  $n$ , A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definió en la fórmula I en el correspondiente compuesto de fórmula I por hidrólisis, saponificación o hidrogenólisis (por ej. Como es revisado en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994)).

5

Acerca del proceso anterior, lo siguiente debe notarse:

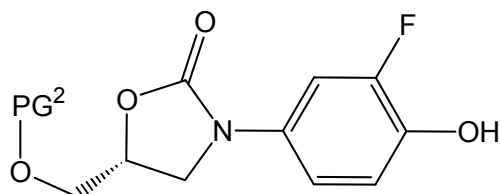
❖ Con respecto a la variante a), el compuesto de fórmula III también puede ser reemplazado por un éster de éste, por ej. un compuesto de fórmula III<sub>E</sub>

III<sub>E</sub>

en la que  $n$ , A,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^7$  son como se define en la fórmula III y  $R^{10}$  representa alquil, alil o arilalquil, en cuyo caso una etapa de desprotección del éster seguiría la reacción del compuesto de fórmula III<sub>E</sub> con el compuesto de fórmula II (procedimientos generales para desarrollar la etapa de desprotección del éster ha sido revisada en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994));

10

❖ Con respecto a la variante a), el compuesto de fórmula II también puede ser reemplazado por un silil éter de éste, por ej. un compuesto de fórmula II<sub>PG</sub>

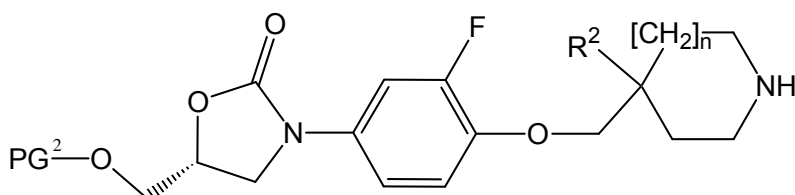
II<sub>PG</sub>

en la que  $PG^2$  representa un grupo silil protector para una función alcohol como un tri- $(C_1-C_5)$ alquilsilil (por ej. trimetilsilil o *ter*-butildimetilsilil) o diaril-alquil- $(C_1-C_5)$ silil (por ej. *ter*-butildifenilsilil), en cuyo caso una etapa de desprotección seguiría la reacción del compuesto de fórmula III o III<sub>E</sub> con el compuesto de fórmula II<sub>PG</sub> (procedimientos generales para desarrollar estas reacciones han sido revisados en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994)), él que se entiende que cuando  $R^2$  es H, el acoplamiento entre el compuesto de fórmula II<sub>PG</sub> y el compuesto de fórmula III o III<sub>E</sub> puede también ser desarrollado bajo condiciones Mitsunobu como se describe en *Synthesis* (1981), 1, 1-28, y preferentes condiciones donde la reacción es llevada a cabo en presencia de DIAD y PPh<sub>3</sub>;

15

20

❖ Con respecto a la variante b), el compuesto de fórmula IV también puede ser reemplazado por un compuesto de fórmula IV<sub>p</sub>

IV<sub>P</sub>

en la que  $n$  y  $R^2$  son como se define en la fórmula IV y  $PG^2$  representa a grupo protector para una función alcohol (por ej. un grupo alquilsilil o diarilalquilsilil como también trimetilsilil, *ter*-butildimetilsilil o *ter*-butildifenilsilil), en cuyo caso el paso apropiado de desprotección puede seguir la reacción del compuesto de fórmula IV<sub>P</sub> con el compuesto de fórmula V (procedimientos generales para desarrollar estas reacciones han sido revisados en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994));

5 ❖ Con respecto a la variante b), cuando  $R^8$  no es H, es necesario un paso de desprotección adicional del éster (procedimientos generales para desarrollar estas reacciones han sido revisados en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994)), excepto para los casos donde  $R^8$  es  $BF_2$  o  $B(OC(=O)(C_1-C_4)alquil)_2$  donde la hidrólisis toma lugar ya durante la acidificación;

10 ❖ Con respecto a la variante c), el compuesto de fórmula I donde  $R^1$  es OH puede ser reemplazado por un compuesto de fórmula VI donde  $R^1$  es OH y  $R^2$  es H o OH, en cuyo caso una etapa adicional de desprotección éster es requerida (procedimientos generales para desarrollar estas reacciones han sido revisados en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994));

❖ Con relación a las variantes c) y d):

15 ○ compuestos de fórmula I donde  $R^1$  o  $R^2$  es  $OPO_3H_2$  pueden obtenerse por desprotección del compuesto correspondiente donde  $R^1$  o  $R^2$  es  $OPO(OR)_2$  y R es alil o bencil (de acuerdo a la naturaleza de R, varios procedimientos de desprotección pueden ser utilizados, como es revisado en *Protecting Groups*, Kocienski, P., J., Thieme (1994), como por ejemplo hidrogenación catalítica aproximadamente un catalizador noble tal como paladio o hidrólisis con ácido hidrobromico en un solvente como AcOH cuando R es bencil);

20 ○ compuestos de fórmula I donde  $R^1$  es  $OCOR^5$  pueden obtenerse por ejemplo por reacción de compuestos de fórmula I donde  $R^1$  es OH o compuestos de fórmula VI donde  $R^1$  es OH y  $R^2$  es H o OH con dimetilaminoglicina o un aminoácido *N*-protegido seguido por desprotección del grupo amino bajo condiciones estandar conocidas por un especialista en la técnica (un paso adicional de desprotección del éster es requerido en el caso de una reacción con un compuesto de fórmula VI).

25 Los compuestos de fórmula I obtenidos de acuerdo a los procedimientos generales de preparación arriba mencionados pueden entonces, si se desea, ser convertidos en sus sales, y preferentemente en sus sales farmacéuticamente aceptables.

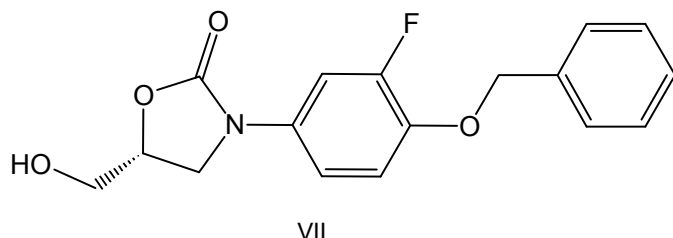
Además, siempre que el compuesto de fórmula I es obtenido en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados utilizando procedimientos conocidos por un especialista en la técnica (por ej. por formación y separación de sales diastereoméricas por cromatografía aproximadamente una fase quiral estacionaria). Siempre que los compuestos de fórmula I son obtenidos en forma de mezclas de diastereómeros éstos pueden ser separados por una apropiada combinación de cromatografía en silica gel, HPLC y técnicas de cristalización.

30

#### Preparación de varios intermediarios de síntesis:

35 Preparación del compuesto de fórmula II

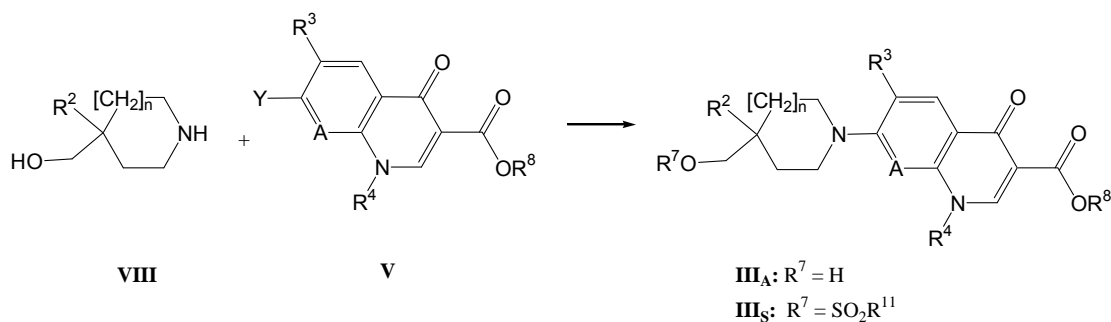
El compuesto de fórmula II puede ser obtenido por hidrogenación del compuesto VII



Aproximadamente un catalizador noble como paladio o platino en carbon activado en un solvente tal como THF, MeOH o AcOEt entre 0 °C y 40 °C o por hidrólisis en presencia de una solución de HBr en agua o AcOH entre 0 °C y 80 °C en un solvente como AcOH.

40 Preparación de compuestos de fórmula III

Los compuestos de fórmula III pueden ser preparados como se resume a continuación en el Esquema 1.

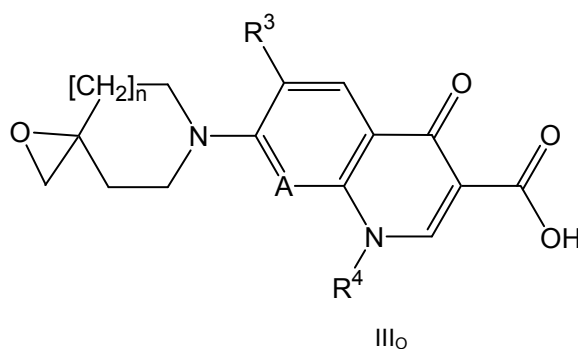


Esquema 1

En el Esquema 1, R<sup>8</sup> es H, alquil, alil o arilalquil, y los otros simbolos son como antes.

Compuestos de fórmula III<sub>S</sub> donde R<sup>2</sup> es H o OH, R<sup>7</sup> es SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, siendo R<sup>11</sup> alquil, trifluorometil o aril como fenil o *p*-tolil son obtenidos (Esquema 1) desde compuestos de fórmula III<sub>A</sub> donde R<sup>7</sup> es H por reacción con el correspondiente sulfonyl cloruro en presencia de una base orgánica como TEA en un solvente como DCM o THF entre -10 °C y 50 °C. Compuestos de fórmula III<sub>A</sub> son preparados por reacción de compuestos de fórmula V con las piperidinas de fórmula VIII en la presencia de una base orgánica tal como TEA o DIPEA entre 40 °C y 100 °C en un solvente como THF, DMF o NMP. Si R<sup>8</sup> es bencil, el ácido carboxílico de fórmula III<sub>S</sub> es liberada de acuerdo a procedimientos estandar como se describe en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994) (por ej. hidrogenación aproximadamente Pd/C).

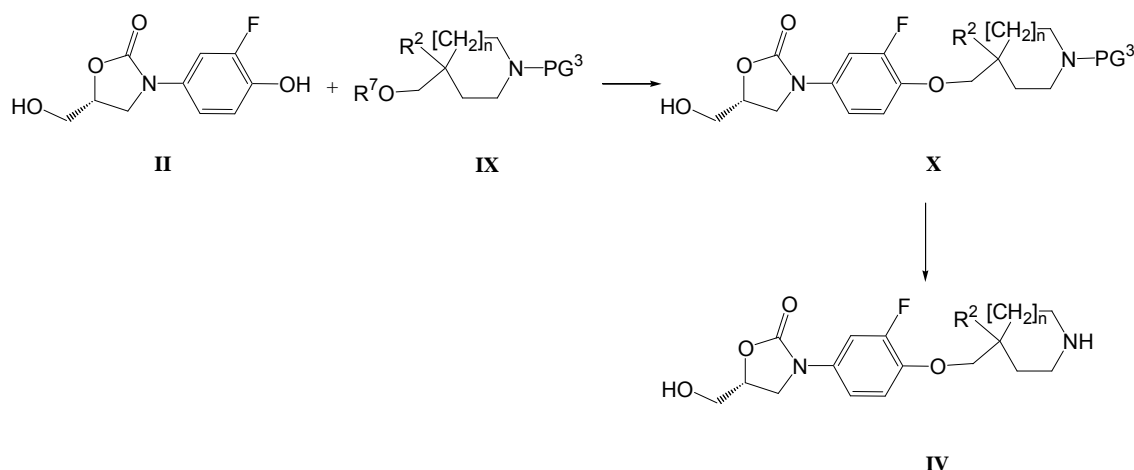
Los compuestos de fórmula III donde R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un enlace, por ej. los compuestos de fórmula III<sub>0</sub>



pueden ser preparados por ciclación intramolecular de los compuestos de fórmula III<sub>S</sub> donde R<sup>2</sup> es OH en presencia de una base orgánica (por ej. TEA) o una base inorgánica (por ej. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o un álcalis metilado como NaOMe o un álcalis hidrido como NaH).

#### Preparación de compuestos de fórmula IV

Los compuestos de fórmula IV pueden ser preparados como se resume a continuación en el Esquema 2.



Esquema 2

Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse por desprotección de un compuesto de fórmula X donde PG<sup>3</sup> representa un nitrógeno como un grupo de protección alcocarbonil (por ej. Boc), benciloxycarbonil (por ej. Cbz), Alloc o bencil. Procedimientos generales de como desarrollar secuencias de protección / desprotección de átomos de nitrógeno secundario han sido revisados en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994).

- 5 Los compuestos de fórmula X donde R<sup>2</sup> es OH son obtenidos por reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IX donde R<sup>2</sup> es OH y R<sup>7</sup> es SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, siendo R<sup>11</sup> alquil, trifluorometil o aril como fenil o *p*-tolil, o R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un enlace (epóxido). Dicho epóxido puede ser obtenido desde compuestos de fórmula IX, donde R<sup>2</sup> es OH y R<sup>7</sup> es SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> en tratamiento con, o una base orgánica como TEA, piridina o DBU o una base inorgánica como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un solvente como THF, éter o DCM entre -10 °C y 40 °C. Compuestos de fórmula X, donde R<sup>2</sup> es H son obtenidos por reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IX donde R<sup>7</sup> es SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>. Compuestos de fórmula IX son ya sea disponibles comercialmente (por ej. compuestos de fórmula IX donde PG<sup>3</sup> = Boc, n = 0 y R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> desde un epóxido o donde PG<sup>3</sup> = Boc, n = 1 y R<sup>2</sup> = R<sup>7</sup> = OH) o hechos como explicaremos después. Alternativamente, compuestos de fórmula X pueden obtenerse por reacción del compuesto de fórmula II con compuestos de fórmula IX donde R<sup>7</sup> es H bajo condiciones Mitsunobu.

#### 15 Preparación de compuestos de fórmula V

Compuestos de fórmula V donde R<sup>8</sup> es H e Y un halógeno están comercialmente disponibles (por ej. compuestos donde R<sup>3</sup> = F, R<sup>4</sup> = ciclopropil y A = CH, CF o COMe, o R<sup>3</sup> = F, R<sup>4</sup> = Et y A = CH o CF, o R<sup>3</sup> = F, R<sup>4</sup> = ciclopropil y A = N). Compuestos de fórmula V donde R<sup>8</sup> es BF<sub>2</sub> o B(OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)<sub>2</sub> son obtenidos desde compuestos de fórmula V donde R<sup>8</sup> es H de acuerdo a WO 88/07998.

#### 20 Preparación de compuestos de fórmula VI

- Los compuestos de fórmula VI pueden obtenerse por acoplamiento de compuestos de fórmula IV o, alternativamente, compuestos de fórmula IV<sub>P</sub> como previamente se definió con compuestos de fórmula V como previamente se definió excepto que R<sup>9</sup> representa (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alquil (por ej. metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil o *ter*-butil), aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alquil (por ej. bencil, *p*-nitrobencil o *p*-metoxibencil), alil, tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alquilsilil (por ej. trimetilsilil o *ter*-butildimetilsilil) o diaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alquilsilil (por ej. *ter*-butildifenilsilil), bajo las mismas condiciones como aquéllas descritas para la reacción de los compuestos de fórmula IV con los compuestos de fórmula V. Si los compuestos de fórmula IV<sub>P</sub> son utilizados, el paso de desprotección puede llevarse a cabo después del acoplamiento de la reacción.

#### Preparación del compuesto de fórmula VII

El compuesto de fórmula VII puede ser obtenido de acuerdo a WO 2004/096221.

#### 30 Preparación de los compuestos de fórmula VIII

Compuestos de fórmula VIII están ya sea disponibles comercialmente (R<sup>2</sup> = H) u obtenidas por desprotección de compuestos de fórmula IX (R<sup>2</sup> = OH y R<sup>7</sup> = H), por ejemplo por tratamiento de los correspondientes compuestos protectores Boc con TFA o por hidrogenación de los correspondientes compuestos protectores Cbz aproximadamente Pd/C.

#### 35 Preparación de los compuestos de fórmula IX

Los compuestos de fórmula IX pueden ser preparados desde los derivados metilideno de fórmula XI como esta resumido a continuación en el Esquema 3.





1.ii. bencil éster del ácido 4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxiometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidine-1-carboxílico:

5 Una solución del intermediario 1.i (1,27 g) y bencil éster del ácido 1-oxa-6-aza-spiro[2,5]octano-6-carboxílico (1,60 g; preparado de acuerdo a US 4244961) es disuelta en DMF (15 ml) y tratada con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,16 g). La mezcla fue calentada a 100 °C toda la noche.

El residuo obtenido después del trabajo (DCM) fue agitado en acetato de etilo, y el sólido fue colectado por filtración y secuencialmente lavado con acetato de etilo y Hex, obteniéndose 2,52 g (94,5 % de rendimiento) de un sólido beige.

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,57 (m, 4 H), 3,14 (m, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,79 (m, 5 H), 4,03 (t, J = 9,1, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 5,16 (t, J = 5,6, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,32 (m, 5 H), 7,55 (d, J = 12, 1 H). MS (ESI): 475,0.

1.iii. (R)-3-[3-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidin-4-il-metoxi)-fenil]-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona:

15 Una suspensión del intermediario 1.ii (2,5 g) en acetato de etilo / MeOH (1 : 1; 100 ml) fue hidrogenado aproximadamente Pd/C por 48 h. La suspensión fue calentada a 40 °C y el catalizador fue eliminado por filtración. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida obteniéndose 1,61 g (89 % de rendimiento) de un polvo amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,4-1,63 (m, 4 H), 2,67 (m, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 3,53 (dd, J = 4,0 y 12,0, 1H); 3,66 (dd, J = 3,3 y 12,0, 1H), 3,71 (s, 2H); 3,80 (m, 1 H), 4,05 (t, J = 9,0, 1 H), 4,48 (s, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 7,57 (d, 1 H). MS (ESI): 341,5.

20 1.iv. ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxiometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

25 Una solución del intermediario 1.iii (200 mg), complejo diacetato de boro del ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico (241 mg; preparado de acuerdo a WO 88/07998) y DIPEA (100 µl) en NMP (2 ml) fue agitada a 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción fue evaporada bajo presión reducida y el residuo fue extraído en HCl 5 M en MeOH (3 ml) y agitado. El sólido resultante fue colectado por filtración y lavado con MeOH para obtener 230 mg (67% de rendimiento) de un amarillo sólido.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,66-1,35 (m, 4 H), 1,75 (d, J = 12,8, 2 H), 1,95 (m, 2 H), 3,33 (t ancho, J = 11,0, 2 H), 3,57 (m, 3 H), 3,67 (dd, J = 12,3, 3,3, 1 H), 3,83 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,06 (t, J = 9,0, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,60 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 13,3, 1 H), 8,66 (s, 1 H). MS (ESI): 585,9.

30 **Ejemplo 2: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxiometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

2.i. (R)-3-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazolidin-2-ona:

35 Una solución de TBDMSCl (3,77 g) en DCM (5 ml) fue agregada por goteo a 0 °C a Una solución de (R)-3-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona (6,35 g; preparado de acuerdo a WO 2004/096221) e imidazol (2,04 g) en DMF (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue extraído en DCM y secuencialmente lavado con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y luego secado sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado para dar 8,41 g (97% de rendimiento) de sólido incoloro.

40 <sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 0,04 (6H, s); 0,79 (9H, s); 3,69-3,78 (2H, m), 3,86 (1H, dd, J = 3 y J = 12); 4,07 (1H, t, J = 9); 4,69-4,77 (1H, m); 5,15 (2H, s); 7,15-7,21 (1H, m); 7,25 (1H, t, J = 9); 7,30-7,36 (1H, m); 7,37-7,50 (4H, m); 7,57 (1H, dd, J = 3 y J = 14).

2.ii. (R)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-oxazolidin-2-ona:

Una solución de intermediario 2.i (7,22 g) en THF/MeOH (1:1; 150 ml) fue hidrogenado aproximadamente 10 % Pd/C (150 mg) por 3 h. El catalizador fue eliminado por filtración y el filtrado concentrado al vacío obteniéndose 5,51 g (96% de rendimiento) de a sólido incoloro.

45 <sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 0,04 (6H, s); 0,80 (9H, s); 3,69-3,78 (2H, m), 3,86 (1H, dd, J = 3 y J = 12); 4,07 (1H, t, J = 9); 4,68-4,75 (1H, m); 6,94 (1H, t, J = 9); 7,04-7,10 (1H, m); 7,45 (1H, dd, J = 3 y J = 14); 9,65 (1H, s). MS (ESI): 342,2.

2.iii. ter-butil éster del ácido 4-{4-[(R)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-piperidina-1-carboxílico:

50 Una suspensión de 4-hidroxiometilpiperidina-1-carboxílico ácido *ter*-butil éster (200 mg; commercial), intermediario 2.ii (317 mg) y PPh<sub>3</sub> (365 mg) en THF (5 ml) fue goteado por 90 min con DIAD (0,294 ml). Después de agitar toda la

noche a temperatura ambiente, La mezcla de reacción fue extraída (tolueno / Hexano = 1 : 2) y cromatografiada (Hex / acetato de etilo = 2 : 1), obteniéndose 351 mg (70% de rendimiento) de un sólido oscuro.

MS (ESI): 539,2.

2.iv. (R)-3-[3-fluoro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona:

- 5 Una solución de intermediario 2.iii (351 mg) en MeOH (2 ml) fue tratada con HCl 5 M en MeOH (1 ml) y agitada at temperatura ambiente durante 3 h. El sólido resultante fue colectado por filtración y lavado con MeOH (5 ml), obteniéndose 180 mg (85 % de rendimiento) de sólido incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,48 (2H, m); 1,89 (2H, m); 2,05 (1H, m); 2,88 (2H, t, J = 10); 3,10 (2H, m); 3,55 (1H, m); 3,63 (1H, m); 3,78 (1H, dd, J = 6,4 y J = 8,8); 3,91 (2H, d, J = 6,2); 4,02 (1H, t, J = 8,8); 4,66 (1H,m); 5,19 (1H, t, J = 5,6); 7,20 (2H, m); 7,56 (1H, dd, J = 2,35 y J = 14). MS (ESI): 325,5.

2.v. ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3 carboxílico:

- 15 El compuesto fue obtenido como un polvo incoloro en 12 % de rendimiento, partiendo desde un intermediario 2.iv (177 mg) y 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico, complejo de ácido boro diacético (205 mg) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.iv.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,13-1,33 (m, 4 H), 1,45-1,6 (m, 2 H), 1,94 (dl, J = 12,0, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,98 (t, J = 12,0, 2 H), 3,50-3,69 (m, 2 H), 3,73-3,89 (m, 4 H), 3,98 (d, J = 6,2, 2 H), 4,02 (t, J = 9,3, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 5,18 (t, J = 5,6, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,56 (m, 2 H), 7,88 (d, J = 13,5, 1 H), 8,64 (s, 1 H). MS (ESI): 570,2.

20 **Ejemplo 3: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico:**

- 25 Una solución de 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico ácido (166 mg; comercial) 1.iii (200 mg) en NMP (5 ml) fue tratada con TEA (0.32 ml) y TMSCl y calentada at 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción fue evaporada bajo presión reducida y el residuo fue extraído en HCl 5 M con MeOH (3 ml) y agitada por 30 min. The solución fue evaporada bajo presión reducida y el residuo fue extraído en acetato de etilo. El sólido resultante fue colectado por filtración y lavado con acetato de etilo, obteniéndose 271 mg (78% de rendimiento) de un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 0,89-1,27 (4H, m); 1,78 (2H, d, J = 12,8); 1,90-2,04 (2H, m); 3,53-3,88 (6H, m); 3,88 (2H, s), 4,06 (1H, t, J = 9,0), 4,42 (2H, d ancho, J = 13,2), 4,44 (1H, m); 7,11 (2H, m); 7,55 (1H, d, J = 14,5); 8,05 (1H, d, J = 13,5); 8,60 (1H,s). MS (ESI): 586,8.

30 **Ejemplo 4: hidrocloreuro del ácido 7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

4.i. bencil éster del ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

- 35 Una suspensión del intermediario 1.iv (300 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77,8 mg) en DMF (10 ml) fue tratada con BnBr (82 □l) y agitada at 80°C durante 2 días. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. El residuo fue extraído (DCM) y purificado por cromatografía (DCM / MeOH = 95 : 5) obteniéndose 219 mg (63% de rendimiento) de un polvo blanco.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,0-1,25 (4H, m); 1,71 (2H, dd, J = 0,6 y J = 12,9); 1,92 (2H, m); 3,25 (2H, m); 3,50 (3H, m); 3,65 (2H, m); 3,78 (1H,dd, J = 6,4 y J = 8,8); 3,89 (2H, s); 4,03 (1H, t, J = 9,1); 4,65 (1H, m); 4,82 (1H, s); 5,17 (1H, t, J = 5,6); 5,25 (2H, s); 7,21 (2H, m); 7,35-7,60 (7H, m); 7,74 (1H, d, J = 13,5); 8,45 (1H, s). MS (ESI): 676,2.

4.ii. bencil éster del ácido 7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-ter-butoxicarbonilamino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

- 45 Una solución del intermediario 4.i (219 mg) en DMF (3 ml) fue tratada con Boc-L-Ala-OH (79,7 mg), EDC (81 mg) y DMAP (20 mg). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. El DMF fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía (DCM / MeOH = 95 : 5). Las fracciones relevantes fueron evaporadas bajo presión reducida y agitadas en éter. El sólido fue colectado por filtración obteniéndose 280 mg (100% de rendimiento) de una espuma blanca.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,06-1,11 (2H, m); 1,17-1,27 (5H, m); 1,34 (9H, s); 1,67-1,76 (2H, d, J = 12); 1,86-1,99 (2H, m); 3,18-3,25 (2H, m); 3,40-3,50 (2H, m); 3,60-3,72 (1H, m); 3,77-3,85 (1H, m); 3,89 (2H, s); 3,96-4,04 (1H, t, J = 7,3); 4,10 (1H, t, J = 9); 4,2-4,3 (1H, dd, J = 4,7 y J = 13,2); 4,38-4,44 (1H, d, J = 11,7); 4,83-4,95 (1H, m); 5,26 (2H, s); 7,20-7,55 (9H, m); 7,75 (1H,d, J = 12,6); 8,46 (1H, s). MS (ESI): 847,5.

4.iii. ácido 7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-ter-butoxicarbonilamino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Una solución del intermediario 4.ii (285.3 mg) en dioxano / MeOH (1 : 1; 10 ml) fue hidrogenado aproximadamente 10 % Pd/C (10 mg) por 4 h. El catalizador fue removido por filtración y lavado con MeOH (2 ml). El filtrado fue evaporado bajo presión reducida obteniéndose 215 mg (84,4% de rendimiento) de espuma amarilla.

MS (ESI): 757,3.

4.iv. hidrocloreto del ácido 7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Una solución del intermediario 4.iii (193 mg) en dioxano (1 ml) fue tratada con 0,15 ml HCl (5M en dioxano). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 14 h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue extraída en dioxano (10 ml) y el sólido resultante fue colectado por filtración obteniéndose 153 mg (86,7 % de rendimiento) de un polvo amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,15-1,33 (4H, m); 1,35 (3H, d, J = 6,4); 1,73 (2H, d, J = 13); 1,93 (2H, m); 3,31 (2H, t, J = 11); 3,84 (4H, m); 4,13 (2H, m); 4,35 (1H, dd, J = 5 y J = 12); 4,55 (2H, dd, J = 2 y J = 12); 4,95 (1H, m); 7,23 (2H, m); 7,56 (2H, m); 7,88 (1H, d, J = 13,2); 8,51 (2H, s); 8,64 (1H, s). MS (ESI): 657,3.

**Ejemplo 5: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonooxymetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

5.i. ácido 7-(4-{4-[(R)-5-(bis-benciloxi-fosforiloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Una suspensión del intermediario 1.iv (300 mg) y 4,5-dicianoimidazol (109 mg) en DCM (3 ml) fue tratada a 0 °C con dibencil *N,N*-diisopropilfosforamidite (0,303 ml). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Fue agregado a una solución de *ter*-butil hidroperóxido al 70 % en agua (0,147 ml). La solución fue agitada 1 h a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue extraído (DCM) y purificado por cromatografía (DCM / MeOH = 95 : 5), obteniéndose 214 mg (49,45 % de rendimiento) de una espuma oscura.

MS (ESI): 846,3.

5.ii. ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonooximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Una solución del intermediario 5.i (214 mg) en AcOH (1,5 ml) fue tratada con HBr (1,5 ml; 33 % en AcOH). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h y vertido en agua (20 ml). La goma obtenida fue agitada por 1 h y decantada. El material oleoso fue extraída en acetato de etilo (20 ml) y posteriormente agitada durante 2 h. El sólido fue colectado por filtración y posteriormente agitada en DCM (10 ml). El sólido fue colectado por filtración, obteniéndose 110 mg (65 % de rendimiento) de un polvo amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,18-1,30 (4H, m); 1,73 (1H, d, J = 13); 1,95 (2H, m); 2,40 (2H, d, J = 13); 3,26 (2H, m); 3,58 (2H, m); 3,76-3,87 (2H, m); 3,90 (1H, s); 3,95-4,15 (3H, m); 4,47 (1H, s); 4,86 (1H, m); 7,21 (2H, m); 7,57 (2H, m); 7,89 (1H, dd, J = 5,9 y J = 13,2); 8,65 (1H, s). MS (ESI): 666,2.

**Ejemplo 6: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((RS)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

6.i. Bencil éster del ácido Dialil-carbamico:

Cloruro de benzoilo (15,5 ml) fue afregado gota a gota durante 30 min a una solución de dialilamina (12,3 ml) y TEA (21 ml) en DCM (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. El residuo obtenido después de extraído (DCM) fue purificado por cromatografía (Hex / acetato de etilo = 95 : 5) originando 20,71 g (88% de rendimiento) de un liquido incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 3,83 (4H, dt, J = 1 y J = 6); 5,05-5,18 (6H, m); 5,70-5,86 (2H, m); 7,27-7,48 (5H, m).

6.ii. Bencil éster del ácido 2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico:

Bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)dichlororutenio (5 g) fue agregado a una solución del intermediario 6.i (17,56 g) en DCM (1,5 l) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada a 40 °C durante 2 h y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía (Hex / acetato de etilo = 90 : 10) dando 14,08 g (91 % de rendimiento) de un líquido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 4,05-4,16 (4H, m); 5,08 (2H, s); 5,81-5,92 (2H, m); 7,27-7,41 (5H, m).

50

## 6.iii. Bencil éster del ácido (RS)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico:

Una solución 1 M de borano en THF (9 ml) fue agregada a una solución del intermediario 6.ii (1,81 g) en THF (25 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h y fue colectada a 0 °C. NaOH al 20 % (1,8 ml) fue cuidadosamente agregado por goteo seguida por peróxido de hidrógeno acuoso al 35 % (1,2 ml). La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Et<sub>2</sub>O y una solución acuosa de bisulfito de sodio al 40 % fue agregada y la mezcla de reacción agitada vigorosamente por 15 min. El residuo obtenido después de la extracción (Et<sub>2</sub>O) fue purificado por cromatografía (Hex / acetato de etilo 5 : 5 a 3 : 7) dando 1,01 g (51% de rendimiento) de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,67-1,82 (1H, m); 1,82-1,96 (1H, m); 3,16-3,25 (1H, m); 3,28-3,44 (3H, m); 4,20-4,29 (1H, ancho); 4,92 (1H, d, J = 3); 5,06 (2H, s); 7,27-7,41 (5H, m).

## 6.iv. Bencil éster del ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico:

Una solución del intermediario 6.iii (1,10 g) en DCM (8 ml) fue colectada a 0 °C y DIPEA (2,5 ml) fue agregada gota a gota, seguido por una solución del complejo trióxido de azufre piridina (1,79 g) en DMSO (6,5 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 1 h y fue detenida por la adición de agua (6 ml). La capa ac. fue extraída con Et<sub>2</sub>O / Hex (1 : 1,3 x 5 ml) y el combinado de capas orgánicas fue concentrado al vacío. El residuo obtenido después de la extracción (Et<sub>2</sub>O / Hex = 1 : 1) fue purificado por cromatografía (Hex / acetato de etilo = 5 : 5) dando 1,05 g (96 % de rendimiento) de un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 2,48-2,61 (2H, m); 3,61-3,80 (4H, m); 5,09 (2H, s); 7,27-7,41 (5H, m).

## 6.v. bencil éster del ácido 3 -metileno-pirrolidina-1-carboxílico:

*t*-BuOK (617 mg) fue agregado en una porción a una suspensión blanca de bromuro de metil trifenilfosfonio (1,98 g) en THF (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La suspensión amarilla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h y entonces enfriada a -10 °C. Una solución del intermediario 6.iv (1,05 g) en THF (2 ml) fue agregada gota a gota durante 10 min y la mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue apagada por la adición de NH<sub>4</sub>Cl (1 ml) acuoso sat. y diluido con acetato de etilo. El residuo obtenido después de la extracción (acetato de etilo) fue purificado por cromatografía (Hex / acetato de etilo = 90 : 10) dando 633 mg (64 % de rendimiento) de un líquido amarillento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 2,48-2,61 (2H, m); 3,36-3,53 (2H, m); 3,84-4,01 (2H, m); 4,97-5,03 (2H, m); 5,08 (2H, s); 7,27-7,41 (5H, m).

## 6.vi. bencil éster del ácido 1-oxa-5-aza-spiro[2.4]heptano-5-carboxílico:

Una solución del intermediario 6.v (7,21 g) en DCM (400 ml) fue tratada con MCPBA (20,1 g) y NaHCO<sub>3</sub> (22,3 g) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h, diluido con DCM (200 ml) y vertido en una solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (45 g) en agua (400 ml). La mezcla fue agitada durante 10 min y la capa orgánica fue separada. El residuo obtenido después de la extracción (DCM) fue purificado por cromatografía (Hex / acetato de etilo = 6 : 4) dando 4,37 g (56 % de rendimiento) de un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,70-1,83 (1H, m); 2,22-2,37 (1H, m); 2,90-2,94 (1H, m); 2,95-2,99 (1H, m); 3,15 (1H, t, J = 11); 3,39-3,77 (3H, m); 5,09 (2H, s); 7,27-7,41 (5H, m).

## 6.vii. bencil éster del ácido (RS)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico:

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (274 mg) fue agregado a una suspensión del intermediario 1.i (300 mg) e intermediario 6.vi (338 mg) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 80 °C durante 3 h y el solvente fue removido al vacío. El residuo obtenido después de la extracción (DCM) fue purificado por cromatografía (DCM / MeOH = 95 : 5) dando 531 mg (87 % de rendimiento) de una espuma beige.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,80-1,92 (1H, m); 1,96-2,08 (1H, m); 3,32-3,59 (5H, m); 3,66 (1H, ddd, J = 3, J = 6 y J = 13); 3,80 (1H, dd, J = 6 y J = 9); 3,97-4,09 (3H, m); 4,64-4,72 (1H, m); 5,07 (2H, s); 5,19 (1H, t, J = 6); 5,23 (1H, s); 7,18-7,23 (2H, m); 7,27-7,38 (5H, m); 7,57 (1H, dd, J = 2 y J = 14). MS (ESI): 460,9.

## 6.viii. (R)-3-[3-fluoro-4-((RS)-3-hidroxi-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermediario 6.vii (259 mg) en THF / MeOH (1 : 1; 20 ml) fue hidrogenado aproximadamente 10 % Pd/C (60 mg) durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, disuelta en DCM / MeOH = 90 : 10 (20 ml) y agitada a temperatura ambiente por 30 min. El catalizador fue eliminado por filtración y el filtrado concentrado al vacío, dando 184 mg (100 % de rendimiento) de una espuma anaranjada.

MS (ESI): 327,3.

6.ix. ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((RS)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4 dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Una solución del intermediario 6.viii (226 mg) y ácido de complejo boro diacético 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolina carboxílico (270 mg; preparado de acuerdo to WO 88/07998) en NMP (5 ml) fue tratada con DIPEA (120 µl) y agitada a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo fue disuelto en HCl 5 M en MeOH (2 ml). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, concentrada al vacío y el residuo fue purificado por cromatografía (DCM / MeOH / AcOH = 95 : 4 : 1 a 90 : 9 : 1). La espuma residual fue disuelto en MeOH (2 ml), agitada por 1 h y filtrada. Los cristales fueron colectados y secados al vacío para obtener 23 mg (6 % de rendimiento) de a sólido beige.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,10-1,34 (4H, m); 1,98-2,10 (1H, m); 2,14-2,26 (1H, m); 3,48-3,70 (3H, m); 3,71-3,89 (5H, m); 4,05 (1H, t, J = 9); 4,09-4,18 (2H, m); 4,66-4,74 (1H, m); 5,19 (1H, t, J = 6); 5,40 (1H, s); 7,09 (1H, d, J = 8); 7,18-7,31 (2H, m); 7,59 (1H, dd, J = 2 y J = 14); 7,82 (1H, d, J = 14); 8,59 (1H, s); 15,52 (1H, s). MS (ESI): 572,3.

**Ejemplo 7: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((RS)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo en 52 % de rendimiento, comenzando desde el intermediario 6.viii (85 mg), el complejo boro diabético del ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinacarboxílico (100 mg; preparado de acuerdo a Sakurai et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998), **8**, 2185-2190) y DIPEA (43 µl) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.ix. La espuma residual fue agitada en acetato de etilo (5 ml) y secada.

MS (ESI): 602,2.

**Ejemplo 8: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((RS)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

8.i. bencil éster del ácido (RS)-3-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico:

Este compuesto fue obtenido como un aceite incoloro en 68 % de rendimiento, comenzando desde el intermediario 6.v (630 mg) y una solución de borano en THF 1 M (9 ml), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.iii.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,51-1,71 (1H, m); 1,79-1,97 (1H, m); 2,19-2,35 (1H, m); 3,00-3,15 (1H, m); 3,19-3,50 (5H, m); 4,65 (1H, t, J = 5); 5,05 (2H, s); 7,27-7,40 (5H, m). MS (ESI): 235,9.

8.ii. bencil éster del ácido (RS)-3-{4-[(R)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-pirrolidina-1-carboxílico:

Una suspensión del intermediario 8.i (456 mg), intermediario 2.ii (630 mg) y PPh<sub>3</sub> (726 mg) en THF (8 ml) fue tratada gota a gota durante 2 h con DIAD (0,55 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue posteriormente agitada a temperatura ambiente durante 2 h y fue concentrada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía (Hex / acetato de etilo = 7 : 3 a 6 : 4) dando 966 mg (94 % de rendimiento) de un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 0,04 (6H, s); 0,79 (9H, s); 1,65-1,82 (1H, m); 1,93-2,08 (1H, m); 2,56-2,74 (1H, m); 3,14-3,25 (1H, m); 3,30-3,59 (3H, m); 3,69-3,78 (1H, m); 3,74 (1H, dd, J = 3 y J = 12); 3,87 (1H, dd, J = 3 y J = 12); 3,95-4,12 (3H, m); 4,70-4,83 (1H, m); 5,05-5,08 (2H, m); 7,16-7,21 (2H, m); 7,27-7,38 (5H, m); 7,56 (1H, dd, J = 2 y J = 14). MS (ESI): 559,3.

8.iii. bencil éster del ácido (RS)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pirrolidina-1-carboxílico:

Una solución del intermediario 8.ii (200 mg) en dioxano (1 ml) fue tratada con HCl 6 M en dioxano (0,30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h y concentrada a sequedad. El residuo fue diluido en DCM, lavado con NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. y extraída (DCM). El producto crudo fue purificado por FC (DCM / MeOH = 98 : 2 a 96 : 4) para dar 258 mg (81 % de rendimiento) de un aceite amarillento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,66-1,82 (1H, m); 1,96-2,10 (1H, m); 2,58-2,74 (1H, m); 3,14-3,26 (1H, m); 3,28-3,38 (1H, m); 3,39-3,61 (3H, m); 3,66 (1H, ddd, J = 4, J = 6 y J = 13); 3,80 (1H, dd, J = 6 y J = 9); 3,94-4,08 (3H, m); 4,62-4,71 (1H, m); 5,05 (2H, s); 5,19 (1H, t, J = 6); 7,18-7,21 (2H, m); 7,27-7,38 (5H, m); 7,57 (1H, dd, J = 2 y J = 14). MS (ESI): 445,2.

8.iv. (R)-3-[3-fluoro-4-((RS)-1-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona:

Este compuesto fue preparado con un 100% de rendimiento como un sólido rosa por hidrogenación del intermediario 8.iii (230 mg) aproximadamente 10 % Pd/C (72 mg) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.viii.

MS (ESI): 311,3.

8.v. ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((RS)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pírrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

5 Este compuesto fue preparado con un 17 % de rendimiento como un sólido amarillo, comenzando desde el intermediario 8.iv (67 mg), el complejo boro diabético del ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico (80 mg; preparado de acuerdo a WO 88/07998) y DIPEA (36 µl), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.ix. El producto crudo fue purificado por cromatografía (DCM / MeOH / AcOH = 98 : 1 : 1 a 94 : 5 : 1) y la espuma residual fue agitada en MeOH (1 ml).

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,10-1,34 (4H, m); 1,85-2,01 (1H, m); 2,14-2,28 (1H, m); 2,75-2,90 (1H, m); 3,48-3,60 (2H, m); 3,60-3,88 (6H, m); 4,05 (1H, t, J = 9); 4,09-4,18 (2H, m); 4,63-4,72 (1H, m); 5,19 (1H, t, J = 6); 7,09 (1H, d, J = 8); 7,18-7,29 (2H, m); 7,58 (1H, dd, J = 3 y J = 14); 7,80 (1H, d, J = 14); 8,58 (1H, s); 14,48 (1H, s). MS (ESI): 556,3.

**Ejemplo 9: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((RS)-3-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pírrolidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

15 Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 12 % de rendimiento, comenzando desde el intermediario 8.iv (65 mg), el complejo boro acético del ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinacarboxílico (80 mg; preparado de acuerdo a Sakurai et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998), **8**, 2185-2190) y DIPEA (27 µl) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.ix. El producto crudo fue purificado por cromatografía (DCM / MeOH / AcOH = 98 : 1 : 1 a 94 : 5 : 1) y la espuma residual fue agitada en acetato de etilo /Et<sub>2</sub>O (2 : 1; 1,5 ml).

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 0,90-1,18 (4H, m); 1,76-1,93 (1H, m); 2,10-2,24 (1H, m); 2,70-2,81 (1H, m); 3,57 (3H, s); 3,56-3,83 (7H, m); 3,99-4,20 (4H, m); 4,62-4,73 (1H, m); 5,19 (1H, t, J = 6); 7,18-7,29 (2H, m); 7,58 (1H, dd, J = 3 y J = 14); 7,68 (1H, d, J = 14); 8,64 (1H, s); 15,13 (1H, s). MS (ESI): 586,3.

25 **Ejemplo 10: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-fosfonooxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

10.i. bencil éster del ácido 7-(4-{4-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

30 Imidazol (67 mg) y TBDMSCl (162 mg) fueron agregados a una solución del intermediario 4.i (600 mg) en DMF (6 ml). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 6 h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue extraído (DCM) y purificado por cromatografía (DCM / MeOH = 95 : 5), obteniéndose 544 mg (75,6 % de rendimiento) de un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 0,03 (6H, s); 0,78 (9H, s); 1,10 (2H, m); 1,22 (2H, m); 1,70 (2H, m); 1,92 (2H, m); 3,2 (2H, m); 3,45 (2H, m); 3,70 (3H, m); 3,83-3,88 (1H, dd, J = 2,6 y J = 12); 3,89 (2H, s); 4,07 (1H, t, J = 9); 4,73 (1H, m); 4,82 (1H, s); 5,26 (2H, s); 7,20 (2H, m); 7,28-7,58 (7H, m); 7,75 (1H, d, J = 13,5); 8,46 (1H, s). MS (ESI): 790,5.

35 10.ii. bencil éster del ácido 7-(4-(bis-benciloxi-fosforyloxi)-4-{4-[(R)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

40 Una suspensión del intermediario 10.i (523 mg) en DCM (4 ml) fue secuencialmente tratada con 4,5-dicianimidazol (140 mg) y dibencil *N,N*-diisopropilfosforamidita (392 µl). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue tratada con 190 µl de *ter*-butil hidroperóxido (70 % en agua) y posteriormente agitada a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue extraído (DCM) y purificado por cromatografía (DCM / MeOH = 97,5 : 2,5). El sólido resultante (369 mg) fue agitado en éter (5 ml), obteniéndose 287 mg (41 % de rendimiento) de un sólido amarillo.

45 <sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 0,02 (6H, s); 0,77 (9H, m); 1,07 (2H, m); 1,19 (2H, dd, J = 1,2 y J = 6,4), 2,07 (2H, t ancho, J = 9); 2,29 (2H, d, J = 13,5); 3,18 (2H, t, J = 11); 3,49 (2H, m); 3,61 (1H, m); 3,73 (2H, m); 3,85 (1H, dd, J = 2,6 y J = 12); 4,07 (1H, t, J = 9,1); 4,38 (2H, s); 4,73 (1H, m); 5,02 (4H, d, J = 7,6); 5,26 (2H, s); 7,17 (2H, m); 7,42 (17H, m); 7,77 (1H, d, J = 13,2); 8,46 (1H, s). MS (ESI): 1050,3.

10.iii. bencil éster del ácido 7-{4-[4-((R)-5-acetoximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-fluoro-fenoximetil]-4-fosfonooxi-piperidin-1-il}-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

50 Una suspensión del intermediario 10.ii (200 mg) en AcOH (1,5 ml) fue tratada con HBr (1 ml; 33 % en AcOH) y agitada a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua fría (10 ml). Después de la extracción (DCM), El residuo fue agitado en éter (30 ml). El resultado fue un sólido amarillo colectado por filtración (144,5 mg; 95 % de rendimiento).

MS (ESI): 798,1.

10.iv. ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-fosfonooxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4 dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Una solución del intermediario 10.iii (144,5 mg) en dioxano / MeOH / agua (3 ml; 1 : 1 : 1) fue tratada con acetato de sodio (29 mg) y hidrogenado aproximadamente Pd/C 10 % (10 mg) por 10 h a temperatura ambiente. El catalizador fue eliminado por filtración y lavado con agua (5 ml). El filtrado fue evaporado bajo presión reducida, disuelto en agua (1 ml) y tratado con HCl 1N (400 µl) hasta precipitación. El sólido fue colectado por filtración, redisolto en MeOH (10 ml) y tratado con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56,25 mg). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, el solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en agua (4 ml) y tratado con HCl 1 N (814 µl) hasta precipitación. El sólido fue colectado por filtración, lavado con agua y secado bajo presión reducida, obteniéndose 105 mg (82 % de rendimiento) de un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,13-1,30 (4H, m); 1,95-2,11 (2H, t ancho, J = 10); 2,24 (2H, d, J = 12,5); 3,59 (3H, t, J = 10); 3,5-3,69 (3H, m); 3,74-3,87 (2H, m); 4,02 (1H, t, J = 9); 4,31 (2H, m); 4,66 (1H, m); 5,17 (1H, m); 7,19 (2H, m); 7,56 (2H, m); 7,87 (1H, d, J = 13,2); 8,63 (1H, s). MS (ESI): 666,2.

**Ejemplo 11: ácido 1-etil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

Este compuesto fue preparado en analogía al Ejemplo 1, paso 1.iv, comenzando desde el intermediario 2.iv (250 mg) y el complejo bórico del ácido 7-cloro-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico (280 mg; preparado de acuerdo a WO 87/03595). El residuo obtenido después de evaporación del solvente bajo presión reducida fue disuelto en agua (100 ml) y DCM / MeOH (500 ml; 9 : 1). La fase org. fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> y filtrado. El filtrado fue evaporado y agitado en DCM / MeOH (10 ml; 9 : 1). El sólido amarillo fue colectado por filtración (171 mg; 44 % de rendimiento).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,45 (3H, t, J = 7); 1,57 (2H, dq, J = 4,7 y J = 9); 1,95 (2H, d, J = 12,5); 2,01-2,09 (1H, m); 3,00 (2H, m); 3,62, (3H, dq, J = 4 y J = 13,2), 3,73-3,78 (1H, m); 3,80 (1H, dd, J = 6,5 y J = 9); 3,99-4,07 (3H, m); 4,49 (2H, q, J = 7), 4,65 (1H, m); 7,16 (3H, m); 7,47-7,54 (1H, m); 7,88 (1H, d, J = 13,8); 8,83 (1H, s). MS (ESI): 558,2.

**Ejemplo 12: hidrocloreto del ácido 7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil]-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

12.i. Bencil éster del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Una solución del compuesto del Ejemplo 2 (600 mg) en DMF (10 ml) fue tratada con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (155 mg) y BnBr (160 µl) y agitada a 80 °C por 24 h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue extraído (DCM). El residuo fue agitado en éter (100 ml) y los cristales resultantes fueron colectados por filtración obteniéndose 612 mg (90,6 % de rendimiento) de un sólido oscuro.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,08-1,27 (4H, m); 1,45-1,60 (2H, m); 1,88-2,05 (3H, m); 2,89 (2H, t, J = 10,8); 3,50-3,57 (1H, m); 3,62-3,71 (4H, m); 3,78 (1H, dd, J = 6,2 y J = 8,8); 3,98 (2H, d, J = 6,2); 4,03 (1H, t, J = 8,8); 4,62-4,71 (1H, m); 5,17 (1H, t, J = 5,9); 5,25 (2H, s); 7,19-7,22 (2H, m); 7,31-7,41 (3H, m); 7,43-7,49 (3H, m); 7,53-7,55 (1H, dd, J = 2,0 y J = 13,8); 7,75 (1H, d, J = 13,8); 8,46 (1H, s). MS (ESI): 660,3.

12.ii. Bencil éster del ácido 7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-ter-butoxicarbonilamino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil]-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Este compuesto (307 mg; 81 % de rendimiento) fue obtenido como un sólido incoloro en analogía al Ejemplo 4, paso 4.ii, comenzando desde el intermediario 12.i (300 mg), Boc-L-Ala-OH (111 mg), EDC (113 mg) y DMAP (27 mg).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,05-1,11 (2H, m); 1,17-1,26 (5H, m); 1,32 (9H, s); 1,52 (2H, m); 1,96 (3H, m); 2,90 (2H, t, J = 11); 3,59-3,72 (3H, m); 3,81 (1H, dd, J = 6,7 y J = 9,7); 3,94-4,00 (3H, m); 4,12 (1H, t, J = 9); 4,25 (1H, dd, J = 4,7 y J = 11); 4,40 (1H, dd, J = 2,6 y J = 12,3); 4,85-4,95 (1H, m); 5,26 (2H, s); 7,18-7,23 (2H, m); 7,26-7,46 (7H, m); 7,75 (1H, d, J = 13,5); 8,45 (1H, s). MS (ESI): 831,3.

12.iii. ácido 7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-ter-butoxicarbonilamino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil]-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Este compuesto (252 mg; 100% de rendimiento) fue obtenido como un sólido amarillo en analogía al Ejemplo 4, paso 4.iii por hidrogenación del intermediario 12.ii (279 mg) aproximadamente Pd/C (10 mg).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d6</sub>; δ ppm): 1,12-1,22 (5H, m); 1,26-1,36 (11H, m); 1,47-1,59 (2H, m); 1,92 (2H, d, J = 12); 1,98-2,10 (1H, m); 2,99 (2H, t, J = 12); 3,79 (4H, m); 3,97 (3H, d, J = 7,6); 4,10 (1H, t, J = 9); 4,26 (1H, dd, J = 5,3 y J = 12,6); 4,36-4,43 (1H, m); 4,84-4,96 (1H, m); 7,17-7,32 (3H, m); 7,52 (1H, d, J = 12,9); 7,54 (1H, d, J = 8,2); 7,88 (1H, d, J = 13,5); 8,64 (1H, s). MS (ESI): 741,3.



12.iv. hidrocloreto del ácido 7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3 yl]-2-fluoro-fenoximetil]-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4 dihidro-quinolina-3-carboxílico:

Este compuesto (84 mg; 97 % de rendimiento) fue obtenido como un sólido amarillo en analogía al Ejemplo 4, paso 4.iv, comenzando desde el intermediario 12.iii (100 mg) y HCl 5M en dioxano (0,5 ml).

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}_{d6}$ ;  $\delta$  ppm): 1,13-1,32 (4H, m); 1,36 (3H, d,  $J = 7,3$ ); 1,46-1,61 (2H, m); 1,92(2H, d ancho,  $J = 12$ ); 1,98-2,10 (1H, m); 2,99 (2H, t,  $J = 12$ ); 3,74-3,91 (5H, m); 3,98 (2H, d,  $J = 6,4$ ); 4,10-4,18 (1H, m); 4,35 (1H, dd,  $J = 5,3$  y  $J = 12,3$ ); 4,55 (1H, dd,  $J = 2,6$  y  $J = 12,3$ ); 4,96 (1H, m); 7,19-7,24 (2H, m); 7,52-7,58 (2H, m); 7,88 (1H, d,  $J = 13,5$ ); 8,47 (3H, m); 8,64 (1H, s). MS (ESI): 641,2.

10 **Ejemplo 13: ácido 6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:**

15 Una solución del intermediario 1.iv (150 mg) en DMA (10 ml) fue hidrogenado aproximadamente 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 mg) durante 5 días a 80 °C. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, disuelta en DCM / MeOH = 90 : 10 (50 ml) y agitada a temperatura ambiente por 30 min. El catalizador fue eliminado por filtración y el filtrado concentrado al vacío. El residuo fue disuelto en MeOH (0,2 ml) y acetato de etilo (2 ml) fue agregado. La suspensión fue agitada a temperatura ambiente por 30 min y filtrado. Los cristales fueron colectados y secados al vacío dando 48 mg (34 % de rendimiento) de un sólido amarillo.

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}_{d6}$ ;  $\delta$  ppm): 1,64-1,77 (2H, m); 1,82-1,98 (2H, m); 3,14-3,30 (2H, m); 3,38-3,59 (3H, m); 3,59-3,71 (1H, m); 3,78 (1H, dd,  $J = 6$  y  $J = 9$ ); 3,89 (2H, s); 4,03 (1H, t,  $J = 9$ ); 4,62-4,73 (1H, m); 4,84 (1H, s); 5,17 (1H, t,  $J = 6$ ); 7,16-7,23 (2H, m); 7,28 (1H, d,  $J = 8$ ); 7,51-7,60 (1H, m); 7,81 (1H, d,  $J = 13$ ); 8,79 (1H, s); 13,09 (1H, ancho); 15,44 (1H, s). MS (ESI): 546,2.

**Ejemplo 14: ácido 6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico:**

25 Una solución del intermediario 3.i (110 mg) en DMA (10 ml) fue hidrogenado aproximadamente 10 % Pd/C (35 mg) por 16 h a 80 °C. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, disuelta en DCM / MeOH = 90 : 10 (25 ml) y agitada a temperatura ambiente por 30 min. El catalizador fue eliminado por filtración y el filtrado concentrado al vacío. El residuo fue disuelto en acetato de etilo (2 ml), agitada a temperatura ambiente por 16 h y filtrado. Los cristales fueron colectados y secados al vacío dando 35 mg (34 % de rendimiento) de un sólido amarillo.

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}_{d6}$ ;  $\delta$  ppm): 1,62-1,92 (4H, m); 3,41-3,60 (3H, m); 3,60-3,69 (1H, m); 3,78 (1H, dd,  $J = 6$  y  $J = 9$ ); 3,86 (2H, s); 4,02 (1H, t,  $J = 8$ ); 4,22-4,37 (2H, m); 4,60-4,72 (1H, m); 4,95 (1H, ancho); 5,18 (1H, ancho); 7,13-7,23 (2H, m); 7,50-7,59 (1H, m); 8,01 (1H, d,  $J = 14$ ); 8,79 (1H, ancho); 13,26 (1H, ancho); 15,34 (1H, ancho).

EM (ESI): 547,3.

### **Ensayos Biológicos**

#### Ensayo *in vitro*

35 Procedimientos experimentales:

40 Estos ensayos se han sido realizados siguiendo la descripción dada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests For Bacteria that Grow Aerobically, 4th ed.; Approved Standard: NCCLS Document M7-A4; National Committee For Clinical Laboratory Standards: Villanova, PA, USA, 1997". Concentraciones inhibitorias mínimas (MICs; mg/l) fueron determinadas en caldo Mueller–Hinton catión-ajustado (BBL) por un procedimiento de microdilución siguiendo los lineamientos del NCCLS (National Committee For Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility). El pH del medio de prueba fue 7,2 – 7,3.

En el caso particular donde el compuesto a ser probado es un compuesto de fórmula I<sub>PDG</sub> donde al menos uno de los R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, entonces el test fue llevado a cabo en presencia de fosfatasa alcalina humana (concentración: 1 U/ml).

45 En el caso particular donde el compuesto a ser probado es un compuesto de fórmula I<sub>PDG</sub> donde R<sup>1</sup> representa un grupo OCOR<sup>5</sup>, entonces el test fue llevado a cabo en presencia de 50 % de suero humano. Sin embargo, esto no fue necesario para los compuestos de los Ejemplos 4 y 12 ya que éstos mostraron una actividad significativa en ausencia de suero humano.

#### Resultados:

50 Todos los Ejemplos anteriores fueron probados contra varias bacterias Gram positivas y Gram negativas. Los espectros antibacterianos son mostrados en la tabla dada a continuación (CMI en mg/l).

Ejemplo N°	<i>S. aureus</i> A798	<i>S. Pneumoniae</i> 49619	<i>M. catarrhalis</i> A894
3	0,25	0,125	0,5
7	1	0,25	0,063

Además, los siguientes resultados han sido obtenidos para el compuesto correspondiente al Ejemplo de fórmula I<sub>D</sub> en *S. aureus* A798 (CMI en mg/l):

Ejemplo N°	<i>S. aureus</i> A798	Ejemplo N°	<i>S. aureus</i> A798
1	0,25	8	0,125
2	0,25	9	1
3	0,25	11	> 16
6	1	13	2
7	1	14	4

Adicionalmente, el compuesto del Ejemplo 11 tiene una CMI de 8 mg/l contra la bacteria *E. faecalis* 29212.

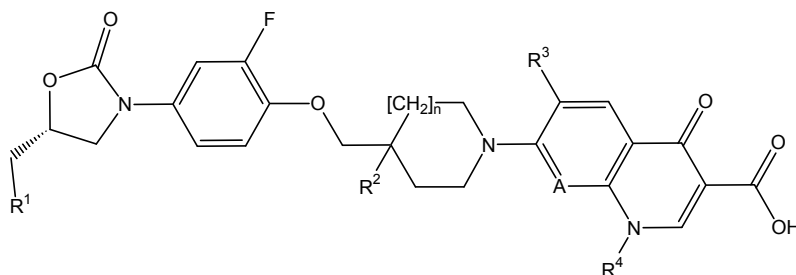
5 Es más, en el ambiente fisiológico (que comprende fosfatasa y esterasa), los compuestos de fórmula I<sub>PDG</sub> son rápidamente convertidos en los correspondientes compuestos de fórmula I<sub>D</sub>. De hecho:

- Los compuestos de los Ejemplos 5 y 10, en presencia de fosfatasa alcalina humana, tienen un MICs respectivamente de 0,25 y 0,5 mg/l contra *S. aureus* A798, mientras que los mismos compuestos tienen un MICs respectivamente de > 16 mg/l y 16 mg/l contra *S. aureus* A798 cuando la fosfatasa esta ausente; y-

10 - Los compuestos de los Ejemplos 4 y 12, incluso en ausencia de suero humano, tienen cada uno una CMI de 0,5 mg/l contra *S. aureus* A798.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que

R<sup>1</sup> representa OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> o OCOR<sup>5</sup>;

5 R<sup>2</sup> representa H, OH o OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

A representa N o CR<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> representa H o flúor;

R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo;

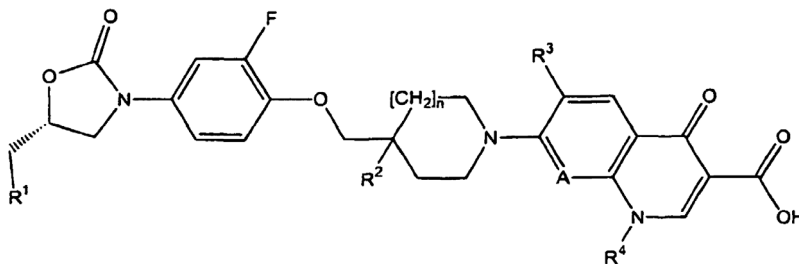
R<sup>5</sup> es el residuo de un aminoácido natural, del enantiomero de un aminoácido natural o de dimetilaminoglicina;

10 R<sup>6</sup> representa H, alcoxi o halógeno; y

n es 0 o 1;

o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula I<sub>CE</sub>

I<sub>CE</sub>

15 en la que

R<sup>1</sup> representa OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> o OCOR<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> representa H, OH o OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

A representa N o CR<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> representa flúor;

20 R<sup>4</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo;

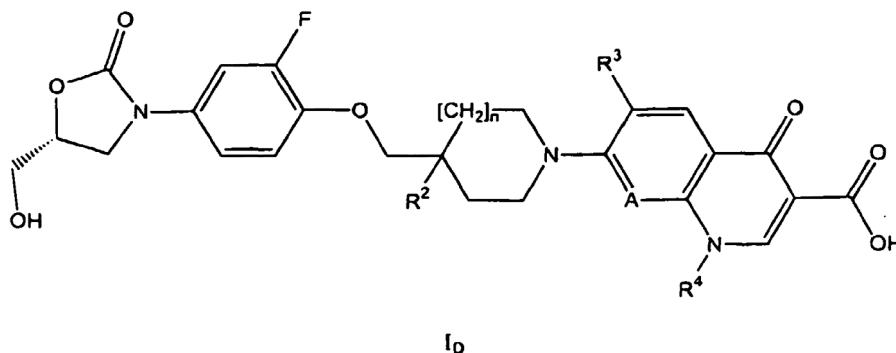
R<sup>5</sup> es el residuo de un aminoácido natural (en particular el residuo de Ala);

R<sup>6</sup> representa H o alcoxi; y

n es 0 o 1;

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I<sub>D</sub>



en la que

R<sup>2</sup> representa H u OH;

5 A representa N o CR<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> representa flúor;

R<sup>4</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo;

R<sup>6</sup> representa H o alcoxi; y

n es 0 o 1;

10 o una sal de dicho compuesto

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>2</sup> representa OH o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n es 0; o una sal de dicho compuesto

15 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n es 1; o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es CR<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> representa H o alcoxi, o una sal de dicho compuesto.

20 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en el que A es CR<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> representa H o metoxi; o una sal de dicho compuesto.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es flúor; o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>4</sup> es cicloalquilo; o una sal de dicho compuesto.

25 11. Un compuesto de fórmula I de que se selecciona de:

Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

30 Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

Ácido 7-(4-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

35 Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfono-oximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((*R*)-3-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((*S*)-3-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- 5      Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((*R*)-3-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((*S*)-3-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- 10     Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((*R*)-3-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((*S*)-3-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((*R*)-3-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pirrolidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- 15     Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((*S*)-3-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-pirrolidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-fosfono-oxi-piperidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- 20     Ácido 1-etil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-piperidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido 7-(4-{4-[(*R*)-5-((*S*)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- Ácido 6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;
- 25     Ácido 6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, que es ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-{4-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 30

13. Como un medicamento, un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.
- 35

15. Uso de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento concebido para la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas.

16. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas.
- 40