

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 389**

51 Int. Cl.:
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07849231 .1**
96 Fecha de presentación: **23.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2102217**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Derivados de 4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetileno como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:
24.11.2006 WO PCT/IB2006/054429

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 2 380 389 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 4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetileno como agentes antibacterianos.

La presente invención se refiere a nuevos antibióticos quiméricos que se obtienen a partir de derivados de oxazolidinonas vinculados a una quinolona a través de un espaciador, composiciones farmacéuticas antibacterianas que los contienen y la utilización de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas). Estos compuestos quiméricos son agentes antimicrobianos eficaces contra una variedad de patógenos humanos y veterinarios, entre otros, bacterias aeróbicas Gram positivas, bacterias Gram negativas, organismos anaerobios y organismos ácido-resistentes.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva en los microorganismos para producir mecanismos de resistencia basados genéticamente. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerbaban el problema del desarrollo de la resistencia mediante la creación de situaciones de crecimiento lento de microbios patógenos, por ejemplo en articulaciones artificiales, y por el apoyo de depósitos de huéspedes a largo plazo, por ejemplo, en pacientes con inmunocompromiso.

En los hospitales, un creciente número de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, se están convirtiendo resistentes a múltiples fármacos y, por tanto, difícil, pero no imposible de tratar:

- *S. aureus* es resistente a β -lactamas, quinolona y ahora resistente a vancomicinas;

- *S. pneumoniae* se está tornando resistente a las penicilinas, quinolonas y a nuevos macrólidos;

- *Enterococci* son resistentes a quinolonas, vancomicinas, y las β -lactamas nunca fueron eficaces ante estas cepas.

Además, surgiendo nuevos organismos como *Acinetobacter spp.* o *C. difficile*, que han sido seleccionados durante terapias con antibióticos utilizados en la actualidad, se están convirtiendo en un verdadero problema en los recintos hospitalarios.

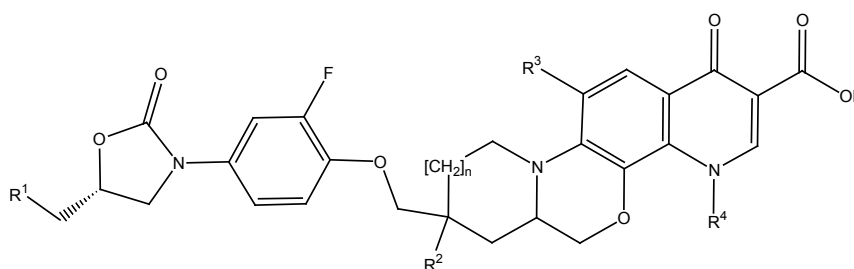
Además, los microorganismos que causan infecciones persistentes están siendo reconocidos crecientemente como agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas severas como úlceras pépticas o enfermedades cardíacas.

En una molécula quimérica dos o más moléculas que existen por separado en su estado natural se unen para formar una sola entidad (es decir, molécula) que tenga la funcionalidad de todas sus moléculas constituyentes.

Moléculas en las que dos antibióticos que tienen dos modos diferentes de acción han sido vinculados y publicados en la literatura (por ejemplo, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1994), 33, 197-200). Muchos de ellos son, sin embargo, de tal manera que las dos partes antibióticas son liberadas después de la activación biológica (por ejemplo, escisión central de ésteres, escisión betalactámica). Las moléculas quiméricas químicamente y bioquímicamente estables que unen, como tales, dos diferentes objetivos, han sido más raramente informadas. Por ejemplo, híbridos de Oxazolidinona - quinolona han sido informados como agentes antimicrobianos eficaces contra una variedad de agentes patógenos resistentes 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 estructura-actividad en las series oxazolidinona - quinolona también han sido informadas. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2003), 13, 4229-4233). Todos estos derivados tienen un resto de 4-aminometil-oxazolidinona como parte del complejo molecular conductor de las oxazolidinonas.

Ahora se ha encontrado sorpresivamente que los derivados quiméricos de la fórmula I, como se define en lo que sigue, son agentes antimicrobiales eficaces que se muestran efectivos contra una variedad de bacterias resistentes a múltiples fármacos.

Así, la presente invención se refiere a compuestos de la, fórmula I



I

2

donde,

R¹ representa OH, OPO₃H₂ u OCOR⁵;

R² representa H, OH u OPO₃H₂;

R³ representa H o halógeno;

5 R⁴ representa H, alquil (C₁-C₃) o cicloalquil;

R⁵ representa piperidin-4-il o R⁵ es el residuo un aminoácido natural, del enantiómero de un aminoácido natural, o de dimetilaminoglicina; y

n es 0 o 1;

y a sales (particularmente sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de la fórmula I.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de la fórmula I pueden así estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de los estereoisómeros pueden ser separadas de una forma conocida para el entendido en la materia.

15 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de las distintas modalidades de los productos químicos para los compuestos de acuerdo a la invención y están destinadas a aplicarse uniformemente en toda la descripción y las reivindicaciones, a menos que se indique expresamente lo contrario o se proporcione una definición más amplia o más restringida.

20 A menos que se especifique de otra forma, el término "alquil" (usado solo o en combinación) se refiere a una cadena del grupo alquil saturada recta o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono y, de preferencia, 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquil incluyen, pero no están limitados a, metil, etil, propil, *iso*-propil, butil, *iso*-butil, *sec*-butil, *ter*-butil, *n*-pentil, neopentil, *iso*-pentil, *n*-hexil e *iso*-hexil. El término "(C₁-C_x)alquil" (siendo x un entero) se refiere cadena del grupo alquil saturada recta o ramificada que contiene 1 a x átomos de carbono.

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

25 El término "cicloalquil", usado solo o en combinación, se refiere a una molécula cíclica de hidrocarburos que contienen de 3 a 5 átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos cicloalquil incluyen, pero no están limitados a, ciclopropil y ciclopentil.

30 El término "tri-(C₁-C₅)alquilsilil" se refiere a un grupo silil donde cada uno de los tres átomos de hidrógeno del grupo silil han sido reemplazados por un grupo alquil(C₁-C₅), donde los grupos alquil(C₁-C₅) pueden ser los mismos o diferentes.

Ejemplos representativos del grupo tri-(C₁-C₅)alquilsilil incluyen, pero no están limitados a, trimetilsilil y *ter*-butildimetilsilil.

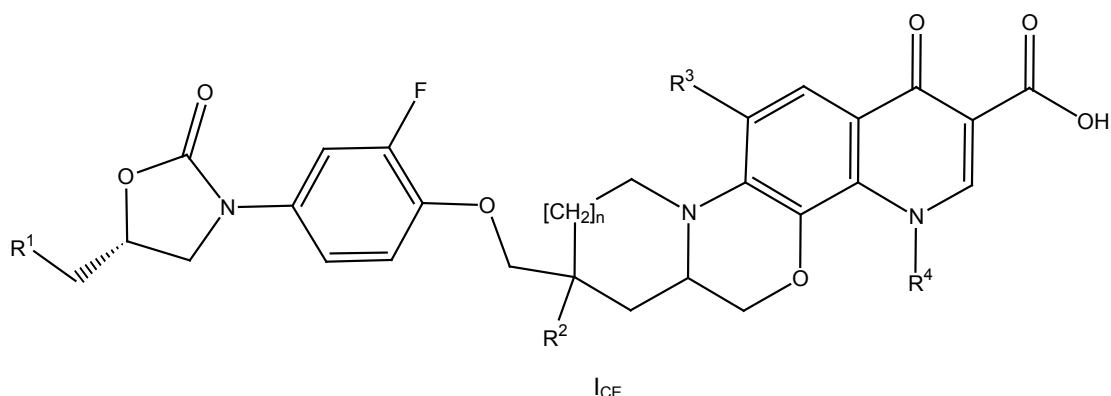
35 El término "difeníl-(C₁-C₅)alquilsilil" se refiere a un grupo silil donde dos de los tres átomos de hidrógeno del grupo silil han sido reemplazados por grupos fenil y el tercer átomo del grupo silil ha sido reemplazado por un grupo (C₁-C₅)alquil. Un ejemplo de difeníl-(C₁-C₅)alquilsilil en el *ter*-butildifenílsilil.

Cuando está escrito que R⁵ es el residuo de un aminoácido, quiere decir que R⁵-COOH es el aminoácido correspondiente.

40 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácidas o básicas, orgánicas o inorgánicas, no tóxicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

45 A menos de ser utilizado en relación con las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la aplicación actual, a un intervalo que se extiende desde X menos un 10% de X a X más un 10% de X, y, de preferencia, a un intervalo que se extiende desde X menos el 5% de X a X más el 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "alrededor de" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere, en la aplicación actual, a un intervalo que se extiende desde Y menos 10°C a Y más 10°C, y, de preferencia, a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C a Y más 5°C; además, temperatura ambiente se refiere, en la aplicación de patente actual, a 25°C.

Los compuestos de fórmula I serán de forma particular compuestos de la fórmula I_{CE}



en la que,

R¹ representa OH, OPO₃H₂ u OCOR⁵;

R² representa H, OH u OPO₃H₂;

R³ representa un halógeno (especialmente flúor);

5 R⁴ representa H, alquil (C₁-C₃) o cicloalquil;

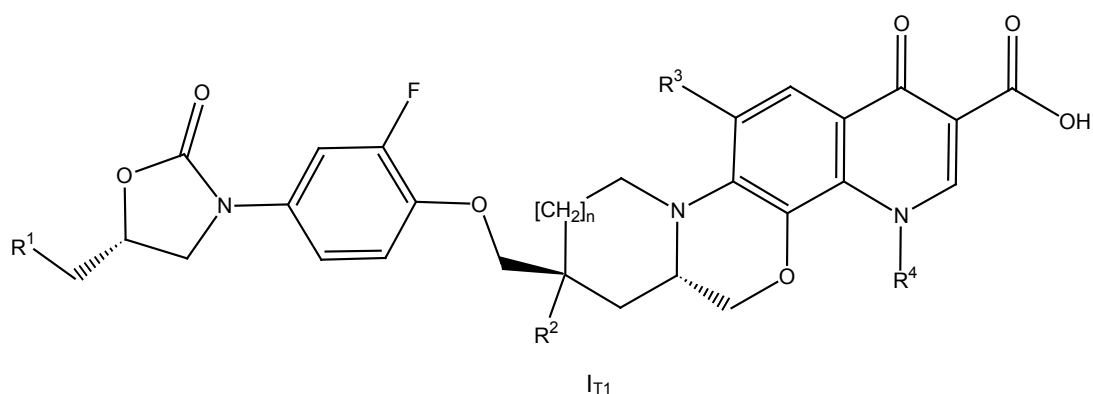
R⁵ representa piperidin-4-il o R⁵ es el residuo de un aminoácido natural o del enantiómero de un aminoácido natural (en particular, el residuo de *D*-Ala or *L*-Ala); y

n es 0 o 1;

10 De acuerdo a una primera realización principal de esta invención, los compuestos de la fórmula I son tales que n es 0. Tales compuestos serán en sucesión referidos como "compuestos de fórmula I₅".

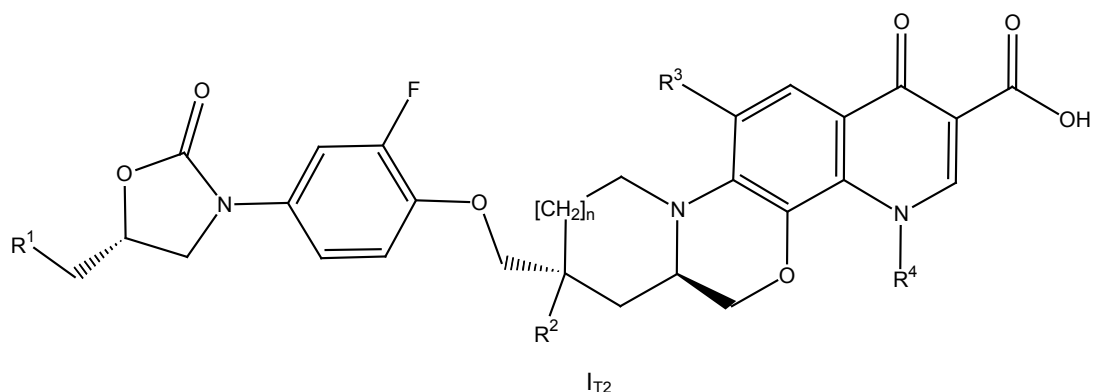
De acuerdo a una primera realización principal de esta invención, los compuestos de la fórmula I son tales que n es 1. Tales compuestos serán en sucesión referidos como "compuestos de fórmula I₆".

De acuerdo a una variante de la invención, los compuestos de la fórmula I serán tales que tengan la siguiente estereoquímica:



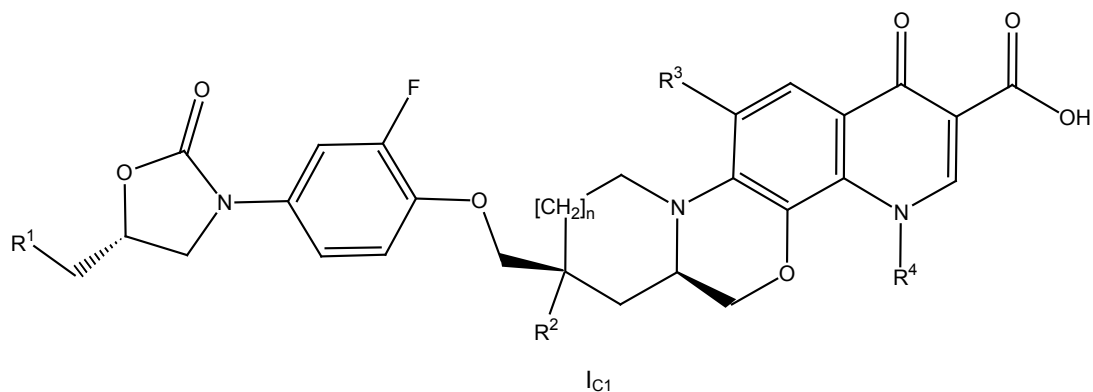
15 Compuestos de la fórmula I_{T1} pueden ser tales que n es 0 (cuyos compuestos serán referidos en lo que sigue como "compuestos de fórmula I_{5T1}", o pueden ser tales que n es 1 (cuyos compuestos serán referidos en lo que sigue como "compuestos de fórmula I_{6T1}").

De acuerdo a una variante de la invención, los compuestos de la fórmula I serán tales que tengan la siguiente estereoquímica:



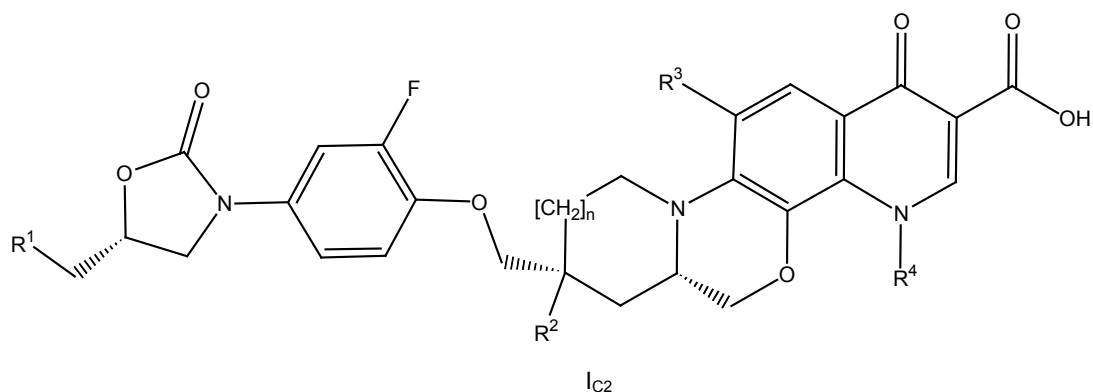
Compuestos de la fórmula I_{T2} pueden ser tales que n es 0 (cuyos compuestos serán referidos en lo que sigue como "compuestos de fórmula I_{5T2} "), o pueden ser tales que n es 1 (cuyos compuestos serán referidos en lo que sigue como "compuestos de fórmula I_{6T2} ").

- 5 De acuerdo a una variante de la invención, los compuestos de la fórmula I serán tales que tengan la siguiente estereoquímica:



Compuestos de la fórmula I_{C1} pueden ser tales que n es 0 (cuyos compuestos serán referidos en lo que sigue como "compuestos de fórmula I_{5C1} "), o pueden ser tales que n es 1 (cuyos compuestos serán referidos en lo que sigue como "compuestos de fórmula I_{6C1} ").

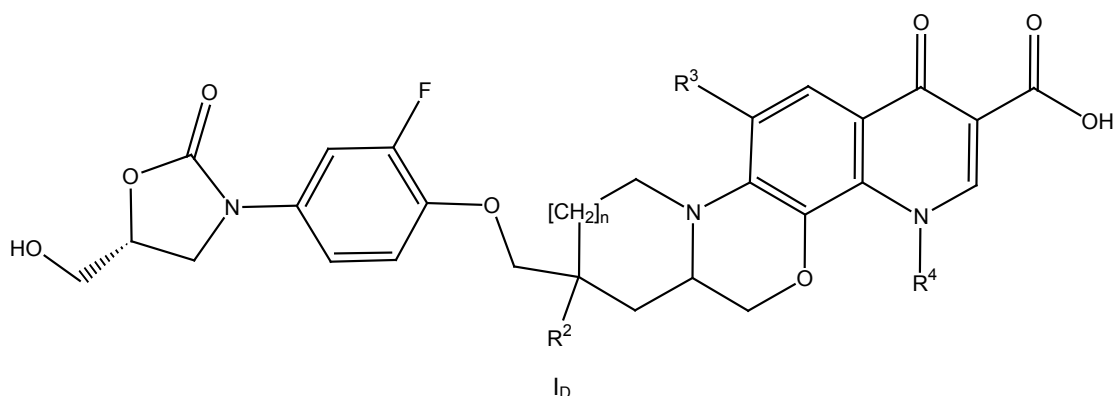
- 10 De acuerdo a una variante de la invención, los compuestos de la fórmula I serán tales que tengan la siguiente estereoquímica:



Compuestos de la fórmula I_{C2} pueden ser tales que n es 0 (cuyos compuestos serán referidos en lo que sigue como "compuestos de fórmula I_{5C2} "), o pueden ser tales que n es 1 (cuyos compuestos serán referidos en lo que sigue como "compuestos de fórmula I_{6C2} ").

- 15

Una realización principal se relaciona con compuestos de la fórmula I que también son compuestos de la fórmula I_D



en la que,

R^2 representa H u OH;

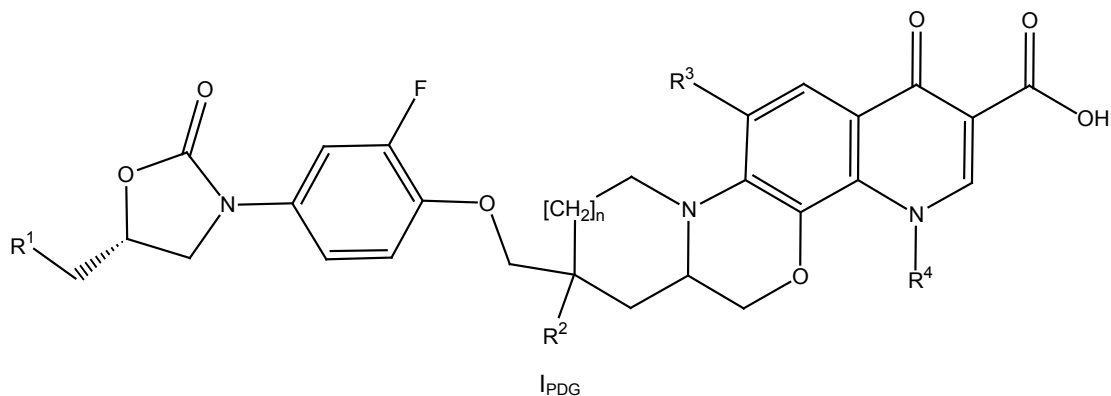
R^3 representa H o halógeno;

R^4 representa H, alquil (C_1 - C_3) o cicloalquil; y

5 n es 0 o 1;

y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de la fórmula I_D .

Una realización principal de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que también son compuestos de la fórmula I_{PDG}



en la que,

10 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 u OPO_3H_2 ;

R^3 representa H o halógeno;

R^4 representa H, alquil (C_1 - C_3) o cicloalquil;

R^5 es el residuo de un aminoácido natural o del enantiómero de un aminoácido natural o de dimetilaminoglicina; y

n es 0 o 1;

15 y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de la fórmula I_{PDG} .

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

De acuerdo a otra variante importante de esta invención, los compuestos de la fórmula I son tales que R^1 es OPO_3H_2 u $OCOR^5$. Una subvariante de dicha variante importante se refiere a compuestos de la fórmula I donde R^1 es OPO_3H_2 . La otra subvariante de dicha variante importante se relaciona a compuestos de la fórmula I donde R^1 es $OCOR^5$; en este caso, R^5 será tal que preferentemente R^5 -COOH represente L-Ala.

20

De acuerdo con otra variante importante de esta invención, los compuestos de la fórmula I son tales que R^2 es H.

De acuerdo con otra variante importante de esta invención, los compuestos de la fórmula I son tales que R^2 es OH.

De acuerdo con otra variante importante de esta invención, los compuestos de la fórmula I son tales que R² es OPO₃H₂.

5 Preferentemente, el residuo del aminoácido R⁵ es tal que R⁵-COOH representa un aminoácido natural (notablemente *L*-Ala) o su enantiómero (notablemente *D*-Ala). Más preferentemente, el residuo del aminoácido R⁵ es tal que R⁵-COOH representa un aminoácido natural (notablemente *L*-Ala).

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

- R¹ representa OH u OPO₃H₂;
- R² representa H u OH;
- 10 - R³ representa halógenos.

Compuestos más preferidos de la fórmula I son aquellos donde al menos una de las siguientes características está presente:

- n es 0;
- R¹ representa OH;
- 15 - R² representa H u OH;
- R³ representa flúor;
- R⁴ representa alquil (C₁-C₃) o cicloalquil;

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

- 20 - n es 0;
- R¹ representa OH;
- R² representa H u OH (y notablemente OH);
- R³ representa flúor;
- R⁴ representa cicloalquil (y en particular ciclopropilo);
- 25 - el compuesto de la fórmula I también es un compuesto de la fórmula fórmula I_{T1}.

Los siguientes compuestos de la fórmula I son preferidos particularmente:

- ácido (13*S*,16*S*)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12*H*-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[*a*]fenantren-3-carboxílico;
- 30 - ácido (13*S*,16*S*)-16-{4-[(*R*)-5-((*R*)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil]-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12*H*-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[*a*]fenantren-3-carboxílico;
- ácido (13*S*,16*S*)-1-etil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12*H*-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[*a*]fenantren-3-carboxílico;
- ácido (13*S*,16*R*)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12*H*-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[*a*]fenantren-3-carboxílico;
- 35 - ácido (13*S*,16*S*)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12*H*-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[*a*]fenantren-3-carboxílico;
- ácido (6*aS*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diaza-crisen-2-carboxílico;
- ácido (6*aS*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diaza-crisen-2-carboxílico;
- 40 - ácido (6*aR*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diaza-crisen-2-carboxílico;

- ácido (6aR,8S)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico;

- ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-fosfonooxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;

5 - ácido (13S,16S)-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;

- ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonoximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-fosfonooxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;

10 - ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonoximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-hidroxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;

- ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;

así como sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables).

15 Derivados quiméricos de la fórmula I son adecuados para su uso como medicamentos, particularmente como agentes antimicrobianos, tanto en uso de medicina humana como veterinaria en el tratamiento de especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

Derivados quiméricos de la fórmula I, de acuerdo a la presente invención, son adecuados también para la manufacturación de un medicamento para el tratamiento de infecciones (sobre todo infecciones bacterianas o infecciones parasitarias) y desordenes relacionados a infecciones (sobre todo infecciones bacterianas o infecciones parasitarias).

Los compuestos de acuerdo con esta invención son particularmente activos contra las bacterias y organismos similares a éstas. Por lo tanto, son especialmente adecuados en humanos, así como en los animales, para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos agentes patógenos, así como los trastornos relacionados con las infecciones bacterianas que comprenden la neumonía, la otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, y mastoiditis, relacionadas con una 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 la glomerulonefritis relacionada con una infección por *Streptococcus pyogenes*, Grupos estreptococos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones de las vías respiratorias relacionadas con una infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y los tejidos, incluyendo la endocarditis y osteomielitis, causado por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluidas las cepas resistentes a los antibacterianos conocidos tales como, pero no limitado a, betalactámicos, vancomicina, aminoglucósidos, quinolonas, cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos; infecciones sencillas a la piel y tejidos blandos, abscesos, y fiebre puerperia relacionada con una infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa-negativo (i.e., *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos estreptococales C-F (estreptococos de colonia de minuto), estreptococo viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones sencillas de las vías urinarias agudas en relación con una infección por *Staphylococcus aureus*, especies estafilococales coagulasa-negativas, o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades de toxinas relacionadas con una infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y el síndrome de choque tóxico), o estreptococos de los grupos s A, B, y C; úlceras relacionadas con una infección por *Helicobacter pilori*; síndromes febriles sistémicas relacionadas con la infección por *Borrelia recurrentis*; la enfermedad de Lyme en relación con una infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con una infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; enfermedad del complejo *Mycobacterium avium* (MAC), relacionada con una infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con una infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionadas con la infección por *Cryptosporidium spp.*; infección odontogénica relacionada con una infección por estreptococo viridans; tos persistente relacionada con una infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con una infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y la aterosclerosis o las enfermedades cardiovasculares relacionadas con una infección por *Helicobacter pilori* o *Chlamydia pneumoniae*.

55 Compuestos de la fórmula I, de acuerdo a la presente invención, son además útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que son mediados por bacterias como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacteriaceas, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes* y bacteroide *spp.* Además, los

compuestos de fórmula I, de acuerdo con la presente invención, son más útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las infecciones que están mediadas por *C. difficile*.

5 Compuestos de la fórmula I, de acuerdo a la presente invención, son además útiles para infecciones parasitarias causadas por *Plasmodium malaria*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania spp.*

La anterior lista de agentes patógenos se ha de interpretar como simples ejemplos, en modo alguno como una limitación.

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

10 Por lo tanto, los compuestos de fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de infecciones bacterianas (en especial las causadas por los patógenos mencionados en la lista anterior).

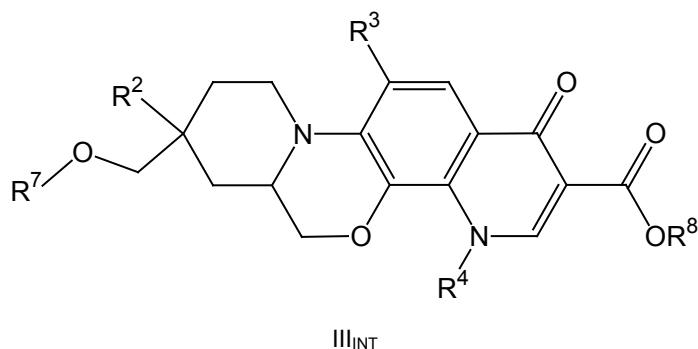
Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral o parental.

15 La producción de los compuestos farmacéuticos puede efectuarse de una manera que será muy familiar a cualquier experto en la materia. (ver por ejemplo, Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Prefórmula y Fórmula, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, *The Science y Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy y Science) trayendo compuestos de la fórmula I o I_P o de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente útiles, en una forma de administración galénica, junta con materiales transportadores sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, de ser deseado, adyuvantes farmacéuticos habituales.

20 Además, los compuestos de fórmula I también se puede utilizar para fines de limpieza, por ejemplo, para eliminar microbios patógenos y bacterias de los instrumentos quirúrgicos, o para hacer una habitación o un área aséptica. Para estos efectos, los compuestos de fórmula I podrían ser contenidos en una solución o en una formulación en spray.

25

La invención así, también se refiere a los compuestos de la fórmula III_{INT}



en la que,

R² representa H u OH,

R⁷ representa H o SO₂R⁹,

30 o también R² y R⁷ son tales que R² y OR⁷ forman, junto con los átomos de carbono que los acarrean, un anillo acetónuro.

o también R² y R⁷ son tales que R² y OR⁷ forman, junto con los átomos de carbono que los acarrean, un anillo epóxido (en otros términos, R² y R⁷ representan en conjunto un enlace),

R³ representa H o halógeno,

35 R⁴ representa H, alquil (C₁-C₃) o cicloalquil,

R⁸ representa H, alquil (C₁-C₅), alil, bencil, *p*-nitrobencil, *p*-metoxibencil, tri-(C₁-C₅)alquilsilil o difenil-(C₁-C₅) alquilsilil, y

R⁹ representa alquil (C₁-C₃), trifluormetil, fenil o toliil;

o a sales de dichos compuestos.

Compuestos preferidos de la fórmula III_{INT} serán tales que poseen al menos uno (y, preferentemente, una combinación) de las siguientes características:

- R² representa OH;
- 5 — R⁷ representa H o SO₂R⁹, R⁹ representa metil, trifluorometil o *p*-tolil;
- R³ representa halógenos (especialmente flúor);
- R⁴ representa cicloalquil (especialmente ciclopropil);
- R⁸ representa H o alquil (C₁-C₅).

Compuestos de la fórmula III_{INT} y sus sales serán preferentemente seleccionadas del grupo consistente de:

- 10 - etil éster de ácido (6*aS*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- etil éster de ácido (6*aS*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- 15 - ácido (6*aS*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- ácido (6*aS*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- bencil éster de ácido (6*aS*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- 20 - bencil éster de ácido (6*aS*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- bencil éster de ácido (6*aS*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metansulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- bencil éster de ácido (6*aS*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metansulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- 25 - etil éster de ácido (6*aR*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico ;
- ácido (6*aR*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico ;
- 30 - ácido (6*aR*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- ácido (6*aR*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- bencil éster de ácido (6*aR*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- 35 - bencil éster de ácido (6*aR*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- bencil éster de ácido (6*aR*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metansulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;
- 40 - bencil éster de ácido (6*aR*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metansulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

y las sales de estos compuestos.

Cualquier referencia a un compuesto de la fórmula I, I_{CE}, I_{T1}, I_{5T1}, I_{6T1}, I_{T2}, I_{5T2}, I_{6T2}, I_{C1}, I_{5C1}, I_{6C1}, I_{C2}, I_{5C2}, I_{6C2}, I_D o I_{PDG} ha de entenderse en el sentido de referirse también a una sal (especialmente una sal farmacéuticamente aceptable)

de un compuesto de la fórmula I, I_{CE}, I_{T1}, I_{5T1}, I_{6T1}, I_{T2}, I_{5T2}, I_{6T2}, I_{C1}, I_{5C1}, I_{6C1}, I_{C2}, I_{5C2}, I_{6C2}, I_D o I_{PDG}, respectivamente, según el caso y expediente. Además, cualquiera preferencias indicadas para los compuestos de la fórmula I (ya sean los compuestos en sí, sales de estos productos, composiciones que contienen los compuestos o sales de estos productos, los usos de los compuestos o sales de estos productos, etc) aplican *mutatis mutandis* a compuestos de la fórmula I_{CE}, I_{T1}, I_{5T1}, I_{6T1}, I_{T2}, I_{5T2}, I_{6T2}, I_{C1}, I_{5C1}, I_{6C1}, I_{C2}, I_{5C2}, I_{6C2}, I_D o I_{PDG}.

Según la invención, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por el proceso descrito a continuación.

PREPARACION DE COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

Abreviaturas:

Las siguientes abreviaturas se utilizan en todo el pliego de especificaciones y los ejemplos:

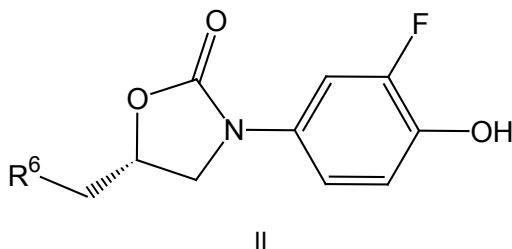
10	AcOH	ácido acético
	AD-mix α	1,4- <i>bi</i> (dihidroquinina),dihidroquinina, K ₃ Fe(CN) ₆ ,K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ .2H ₂ O
	AD-mix β	1,4- <i>bi</i> (dihidroquinina),dihidroquinina, K ₃ Fe(CN) ₆ ,K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ .2H ₂ O
15	Alloc	aliloxicarbonil
	ac.	acuoso
	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
	BnBr	bromuro de bencilo
	Boc	<i>ter</i> -butoxicarbonil
20	<i>t</i> -BuOK	<i>ter</i> -butilato de potasio
	Cbz	benciloxicarbonil
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
	DCM	diclorometano
	(DHQ) ₂ PHAL	1,4- <i>bi</i> (dihidroquinina)ftalazina
25	DIAD	diisopropil azo dicarboxilato
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropil etilamina
	DMA	dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
30	DMSO	dimetilsulfoxida
	EA	acetato de etilo
	EDC	1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
	ESI	Ionización por atomización de electrones
	éter o Et ₂ O	dietil éter
35	EtOH	etanol
	h	hora
	Hex	<i>n</i> -hexano
	Hept	<i>n</i> -heptano
	HV	condicione altas de vacio

	MeCN	acetonitrilo
	MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	ML	licor madre
5	MS	Esoelectroscopia de Masa
	NaOMe	metilato de sodio
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
	org.	orgánica
	Pd/C o Pd(OH) ₂ /C	paladio o dihidróxido de paladio en carbón
10	PPh ₃	trifenilfosfina
	Pt/C	platino en carbón
	RF	factor de retención
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
15	SiO ₂	gel de sílice
	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoracético
20	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropiranil
	TMS	trimetilsilil

Pautas generales de preparación:

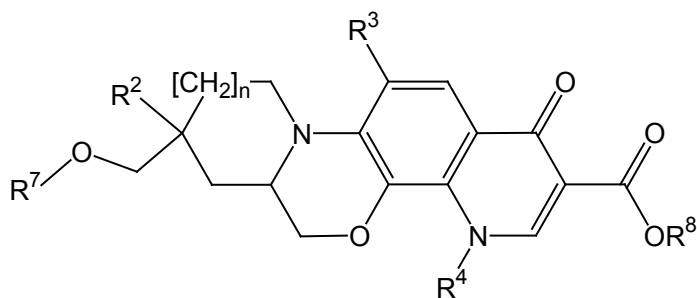
Los nuevos compuestos de fórmula I pueden ser fabricados de acuerdo con la presente invención por:

- 25 a) Haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula II



en la que R⁶ representa OH u O-PG¹ y PG¹ es un grupo protector para un alcohol primario tal como acetyl, bencil, THP, TBDMS, TBDPS o TMS,

con un compuesto de la fórmula III

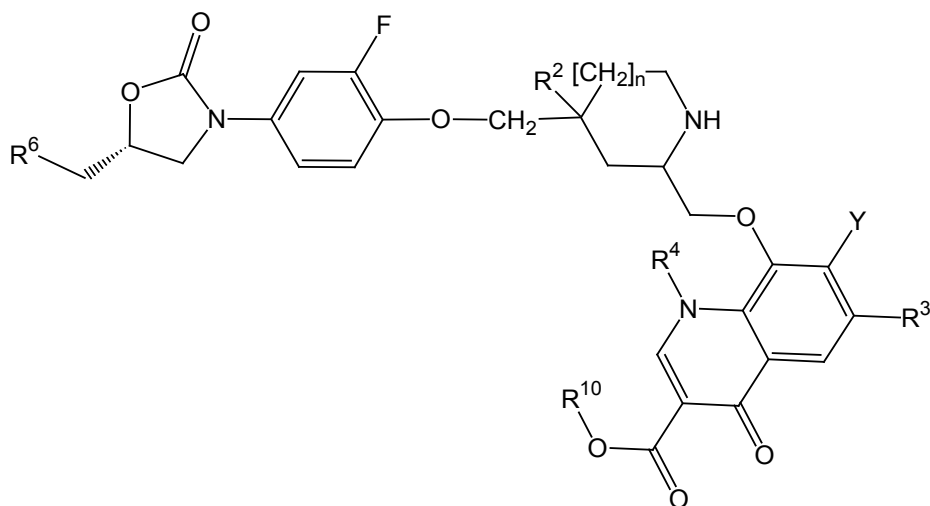


III

en la que n , R^3 y R^4 son como están definidos en la fórmula I, R^7 es SO_2R^9 , R^9 representa alquil($\text{C}_1\text{-C}_3$) (por ejemplo, metil), trifluormetil, fenil o toлил, R^2 es OH o H, o R^2 y R^7 juntos forman también un enlace (epóxido), o también R^2 y OR^7 forman un carbonato, sulfato o fosfato cíclico, R^3 es H, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_5$) (por ejemplo, metil, etil o *ter*-butil), alil, aril-alquil($\text{C}_1\text{-C}_5$) (por ejemplo, bencil, *p*-nitrobencil o *p*-metoxibencil), tri-alquil($\text{C}_1\text{-C}_5$)silil (por ejemplo, TMS o TBDMS) o diaril-alquil($\text{C}_1\text{-C}_5$)silil (por ejemplo, TBDPS), preferentemente entre aproximadamente 10°C y 100°C (más preferentemente entre aproximadamente 40°C y 80°C), en la presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 o una base orgánica tal como TEA en un solvente orgánico (por ejemplo, DMF);

o

10 b) el cierre de anillo de un compuesto de la fórmula IV

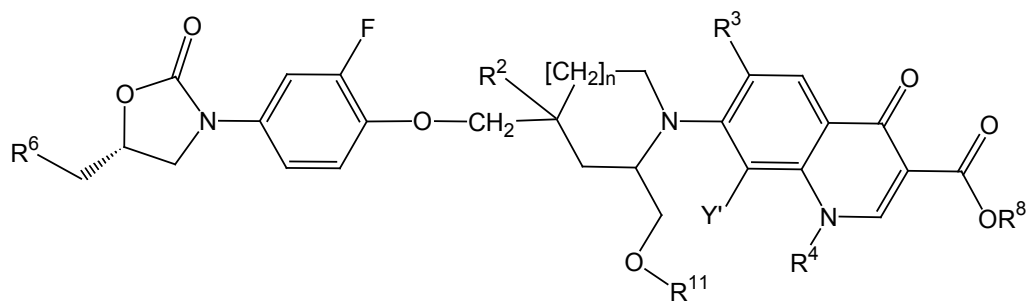


IV

en la que n , R^2 , R^3 y R^4 son como están definidos en la fórmula I, R^6 es como está definido en la fórmula II, Y es halógeno y R^{10} es hidrógeno, alquil($\text{C}_1\text{-C}_5$) (por ejemplo, metil, etil o *ter*-butil), alil, aril-alquil($\text{C}_1\text{-C}_5$) (por ejemplo, bencil, *p*-nitrobencil o *p*-metoxibencil), tri-alquil($\text{C}_1\text{-C}_5$)silil (por ejemplo, TMS o TBDMS) o diaril-alquil($\text{C}_1\text{-C}_5$)silil (por ejemplo, TBDPS), preferentemente entre alrededor de 10°C y 100°C , más preferentemente entre alrededor de 40°C y 80°C en la presencia de una base orgánica, tal como TEA o DIPEA, en un solvente orgánico, por ejemplo, NMP;

o

c) cierre de anillo de un compuesto de la fórmula V

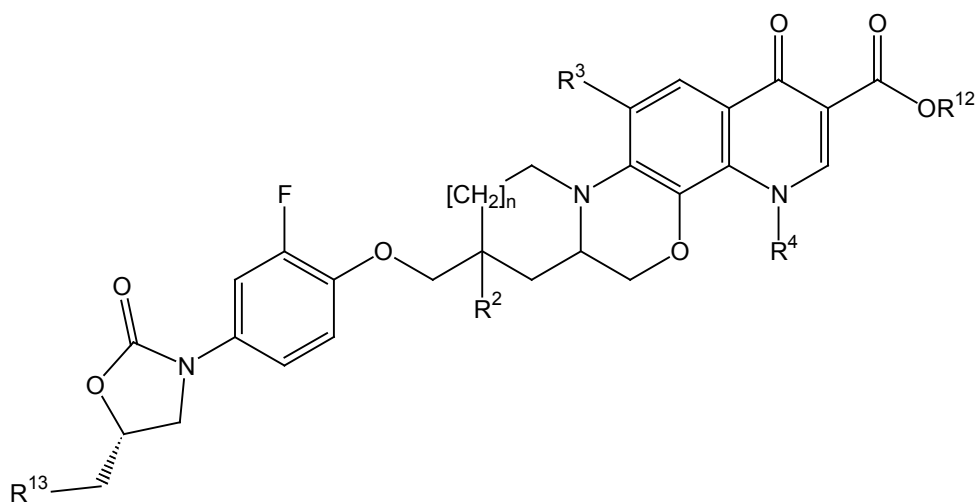


V

en la que, R^2 , R^3 y R^4 son como están definidos en la fórmula I, R^6 es como está definido en la fórmula II, R^8 es como está definido en la fórmula III, Y' es OH o halógeno y R^{11} es H o un metal alcalino, tal como Na o K;

o

d) convirtiendo el grupo R^{13} de un compuesto de la fórmula VI



VI

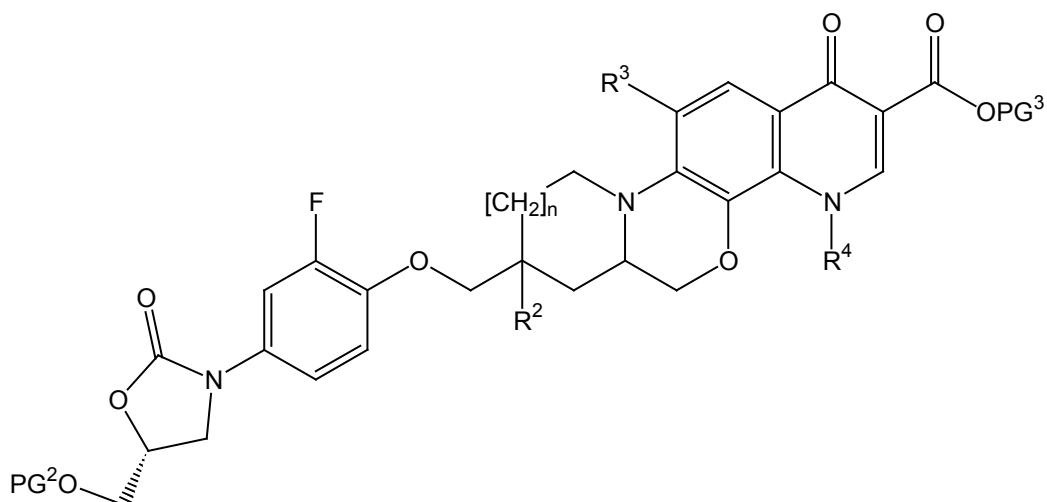
5 en la que n , R^2 , R^3 y R^4 son como están definidos en la fórmula I, R^{12} representa H, aril-alquil(C_1 - C_5) (por ejemplo, bencil, *p*-nitrobencil o *p*-metoxibencil), tri-alquil(C_1 - C_5)silil (por ejemplo, TMS o TBDMS) o diaril-alquil(C_1 - C_5)silil (por ejemplo, TBDPS), y R^{13} es OH u $OPO(O)_2$, R representa alil, *ter*-butil o bencil, en uno de los grupos R^1 de la fórmula I como sigue:

10 d1) por la reacción de dicho compuesto de la fórmula VI donde R^{13} es OH con el derivado ácido de fórmula R^5 -COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como DCC, EDC, HOBT o HATU (G. Benz en *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds, Pergamon Press: New York (1991), vol. 6, p. 381), entre -20°C y 60°C en un solvente seco aprótico como DCM, MeCN o DMF, preferentemente en la presencia de una base como DMAP,

o

15 d2) por desprotección de dicho compuesto de la fórmula VI donde R^{13} es $OPO(O)_2$ (de acuerdo a la naturaleza de R, varios métodos de desprotección pueden ser usados como es visto en *Protecting Groups*, Kocienski, P., J., Thieme (1994), como por ejemplo la hidrogenación catalítica sobre un catalizador noble tal como paladio o hidrólisis con ácido bromhídrico en un solvente tal como AcOH cuando R es bencil); o

e) convirtiendo un compuesto de la fórmula VII



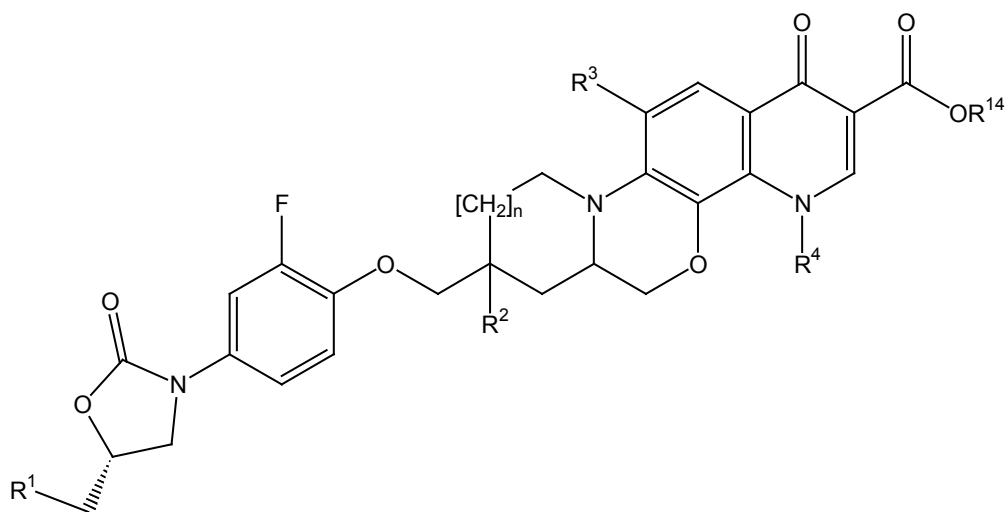
VII

en la que n , R^3 y R^4 son como esta definidos en la fórmula I, R^2 es OH, PG^2 es tri-alquil(C₁-C₅)silil (por ejemplo, TMS o TBDMS) o diaril-alquil(C₁-C₅)silil (por ejemplo, TBDPS), PG^3 es alquil(C₁-C₅) (por ejemplo, metil, etil o *ter*-butil), aril-alquil(C₁-C₅) (por ejemplo, bencil, *p*-nitrobencil o *p*-metoxibencil), alil, tri-alquil(C₁-C₅)silil (por ejemplo, TMS o TBDMS) o diaril-alquil(C₁-C₅)silil (por ejemplo, TBDPS), en un compuesto de la fórmula I donde R^2 es OPO₃H₂ siguiendo los métodos descritos previamente en párrafo d), parte d2);

5

o

f) convirtiendo un compuesto de la fórmula VIII

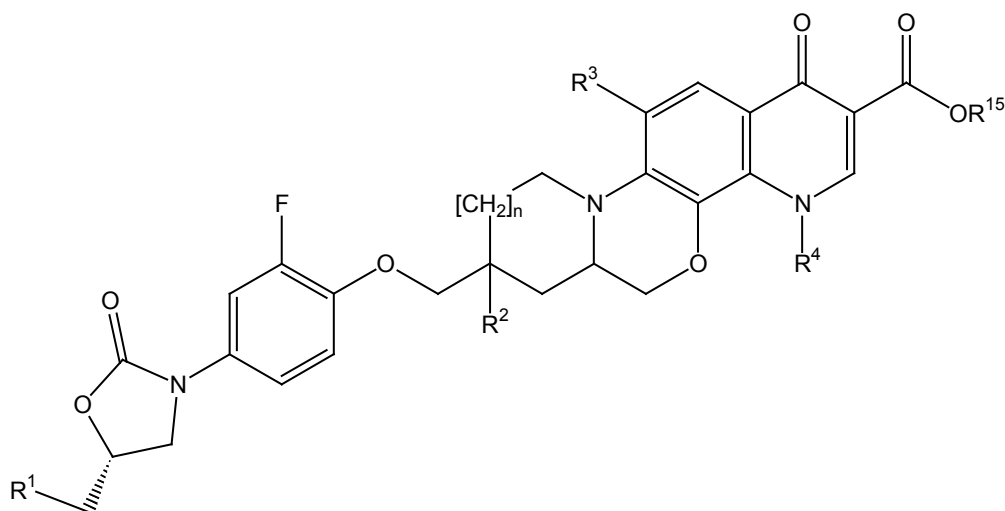


VIII

en la que n , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como están definidos en la fórmula I y R^{14} es alquil(C₁-C₅) (por ejemplo, metil, etil o *ter*-butil), aril-alquil(C₁-C₅) (por ejemplo, bencil, *p*-nitrobencil o *p*-metoxibencil), alil, tri-alquil(C₁-C₅)silil (por ejemplo, TMS o TBDMS) o diaril-alquil(C₁-C₅)silil (por ejemplo, TBDPS) en un compuesto de la fórmula I por hidrólisis, saponificación, o hidrogenólisis (por ejemplo, como es visto en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., *Thieme* (1994));

o

g) convirtiendo un compuesto de la fórmula IX



IX

en la que n , R^2 y R^3 son como están definidos en la fórmula I, R^1 es OH, tri-alquil(C_1 - C_5)sililoxi (por ejemplo, O-TMS o O-TBDMS) o diaril-alquil(C_1 - C_5)sililoxi (por ejemplo, O-TBDPS), R^4 es ciclopropil, y R^{15} es H, (C_1 - C_5)alquil (por ejemplo, metil, etil o *ter*-butil), aril-alquil(C_1 - C_5) (por ejemplo, bencil, *p*-nitrobencil o *p*-metoxibencil), tri-alquil(C_1 - C_5)silil (por ejemplo, TMS o TBDMS) o diaril-alquil (C_1 - C_5)silil (por ejemplo TBDPS) en un compuesto de la fórmula I donde R^4 es H por hidrogenólisis sobre un catalizador de un metal noble tal como paladio o platino en un solvente polar tal como DMA y a una temperatura entre 20 y 120°C (y, preferentemente, a una temperatura entre 70 y 90°C).

En relación con el proceso anterior, cabe señalar lo siguiente:

- con respecto a las variantes a), b) y c), cuando R^6 es O-PG¹, un paso adicional de desprotección es requerido (métodos generales para llevar a cabo tales reacciones fueron revisados en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994));
- con respecto a las variantes a), b), c) y d), cuando R^8 , R^{10} o R^{12} no son H, un paso adicional de hidrólisis es requerido d, que puede realizarse mediante la aplicación de uno de los métodos propuestos en la variante e);
- con respecto a las variante a), cuando $R^2 = R^7 = H$, la reacción es llevada a cabo bajo las condiciones de Mitsunobu (como esta descrito en *Synthesis* (1981), 1, 1-28);
- con respecto a las variante b), el compuesto de la fórmula IV también puede ser reemplazado por una forma activada de ella, es decir, el mismo compuesto salvo que R^{10} representaría BF_2 o $B(OC(=O)(C_1-C_4)alquil)_2$;
- con respecto a las variante c):
 - o cuando R^{11} es H e Y' es OH, la reacción es llevada a cabo bajo las condiciones de Mitsunobu (como esta decrito en *Synthesis* (1981), 1, 1-28), y
 - o cuando R^{11} es Na o K e Y' es halógeno, la reacción es llevada a cabo en un solvente tal como THF, *N,N*-dimetilimidazolin-2-ona o DMF a una temperatura entre alrededor de 40°C y 80°C;
- con respecto a las variante d), cuando R^{12} no es H, un paso adicional de desprotección es requerido, tal como los descritos en la variante f);
- con respecto a las variante e), pasos adicionales de desprotección son requeridos para remover los grupos protectores PG² y PG³ (métodos generales para llevar a cabo tales reacciones han sido vistos en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., Thieme (1994));

Los compuestos de la fórmula I obtenidos, de acuerdo con los métodos de preparación general antes citados, se pueden convertir, si se desea, en sus sales, y en particular en sus sales farmacéuticamente aceptables.

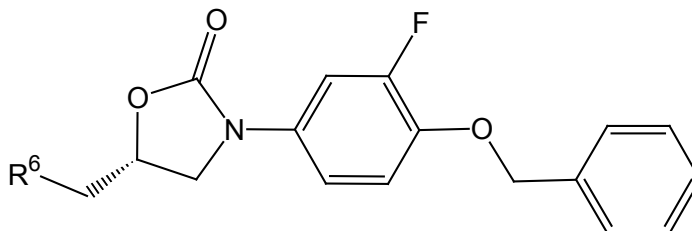
- Además, siempre que de los compuestos de la fórmula I se obtengan en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros puede ser separados utilizando métodos conocidos para un experto en la materia (por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas o por cromatografía en una fase quiral estacionaria). Cuando los compuestos de fórmula I son obtenidos en forma de mezclas de diastereómeros pueden ser separados por una combinación adecuada de cromatografía de gel de sílice, HPLC y técnicas de cristalización.

De acuerdo a la invención los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados por los métodos descritos a continuación.

Preparación de los diversos productos intermedios de síntesis:

Preparación compuestos de la fórmula II

- 5 Los compuestos de la fórmula II se pueden obtener por hidrogenación de los compuestos de la fórmula X



X

- 10 sobre un catalizador de metales nobles tales como Pd/C o Pt/C en un solvente tal como THF, MeOH o AcOEt entre 0°C y 40°C o, para el compuesto de la fórmula II donde R⁶ es OH, por hidrólisis en presencia de una solución de HBr en agua o en AcOH entre 0°C y 80°C en un solvente tal como AcOH. El compuesto de la fórmula X donde R⁶ es OH fue obtenido de acuerdo a WO 2004/096221. Los compuestos de la fórmula X donde R⁶ es OPO₃H₂ u OCOR⁶ pueden ser preparados siguiendo los métodos propuestos en la parte d) de la sección "Pautas Generales de Preparación".

Preparación compuestos de la fórmula III

Los compuestos de la fórmula III pueden ser preparados de acuerdo a las pautas químicas ilustradas en el Esquema 1 dado a continuación.

III_{ac} es liberado de acuerdo a procedimientos estándares descritos en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., *Thieme* (1994) (por ejemplo, hidrogenación sobre Pd/C para R⁸ = bencil; tratamiento ácido con TFA o una solución de HCl en un solvente orgánico tal como THF o MeOH para R⁸ = *ter*-butil; hidrólisis ácida o básica para R⁸ = metil o etil).

5 Compuestos de la fórmula XI son obtenidos (Esquema 1) a partir de los derivados de ácido 7,8-dihalo-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico de la fórmula XV (donde Y¹ e Y² son ambos átomos halógenos y R⁸ es H, alquil o arilalquil) por reacción con los derivados pirrolidina de la fórmula XIII donde R¹⁶ es O-PG⁵, PG⁵ se define como para los compuestos de la fórmula III_{PG}, y R² es H u OH o R¹⁶ y R² forman en conjunto un acetono y los otros símbolos son como antes), en un solvente polar tal como NMP en presencia de una base orgánica como TEA o DIPEA, entre
10 alrededor de 30°C y 100°C, preferentemente entre alrededor de 50°C y 80°C. Opcionalmente, los compuestos de la fórmula XV pueden ser transformados transitoriamente en sus derivados borano (es decir, los mismos compuestos, salvo que R⁸ representaría BF₂ o B(OC(=O)(C₁-C₄)alquil)₂).

Compuestos de la fórmula XII_H son obtenidos por eliminación de grupos protectores de los compuestos de la fórmula XII_{PG} (R¹⁷ = PG⁴) usando métodos convencionales. De acuerdo a la naturaleza del grupo protector, diversas estrategias pueden ser empleadas para desenmascarar el grupo amino, tal como usando TFA en el caso de Boc y Cbz o hidrogenólisis usando un catalizador tal como Pd/C e hidrógeno en el caso del grupo in Cbz.
15

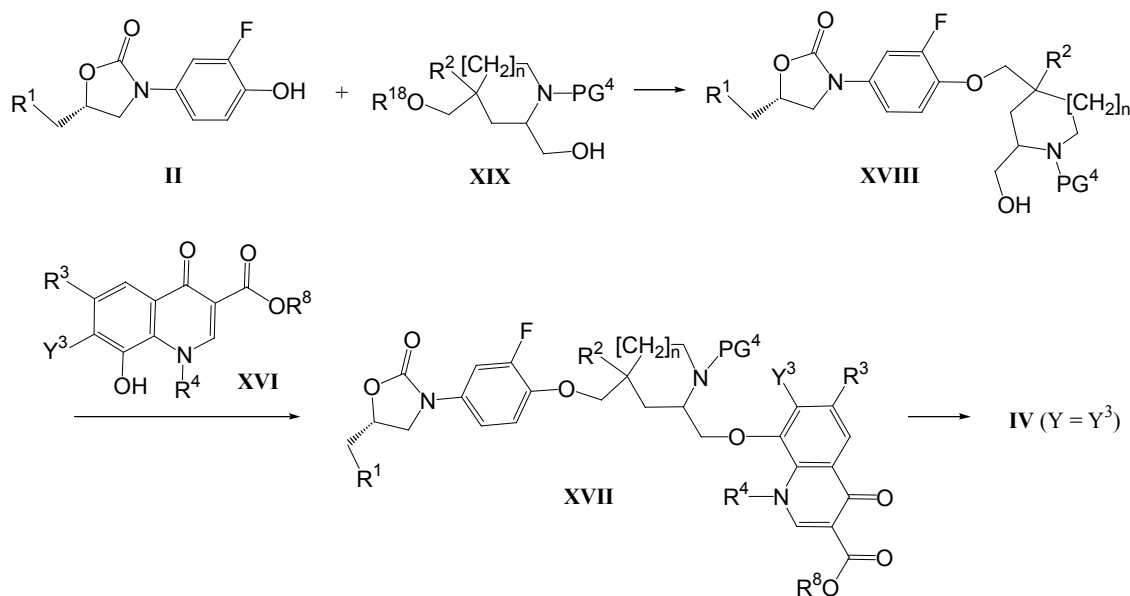
Compuestos de la fórmula XII_{PG} son obtenidos (Esquema 1) reaccionando los derivados ácidos 8-hidroxi-7-halo-1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-3-carboxílicos de la fórmula XVI con derivados alcohólicos de la fórmula XIV (donde R¹⁶ es O-PG⁵, PG⁵ siendo definido como para los compuestos de la fórmula III_{PG}, y R² es H u OH, y PG⁴ puede ser, por ejemplo, bencil, Boc, Alloc o Cbz – un variedad de otros grupos protectores pueden, sin embargo, ser usados como es visto en *Protecting groups*, Kocienski, P.J., *Thieme* (1994)) bajo condiciones de Mitsunobu o con los correspondientes sulfonatos alquil o aril de los alcoholes de la fórmula XIV obtenidos después de la reacción con un (C₁-C₃)alquilsulfonil haluro (por ejemplo, metilsulfonil cloruro) o aril-sulfonil haluro (como fenil- o *p*-toluensulfonil cloruro) entre alrededor de -30°C y 60°C, preferentemente entre alrededor de t -10°C y +30°C, en un solvente como THF o DCM en presencia de una base orgánica como TEA o piridina.
20

Los compuestos de la fórmula XIII son obtenidos por desprotección de compuestos de la fórmula XIV. Los compuestos de la fórmula XIV donde R¹⁶ y R² son ambos OH pueden ser preparados de derivados 4-metilideno correspondientes por dihidroxilación asimétrica de Sharpless usando AD-mix α o β (*J. Org. Chem.* (1992), 57, 2768). La función alcohol primaria es opcionalmente transformada en su sulfonato correspondiente reaccionando un alquil o aril sulfonil cloruro como está descrito anteriormente.
25

Compuestos de la fórmula IV donde R² es H y R¹⁶ es OH pueden ser obtenidos por hidroboración de los derivados g 4-metilideno correspondientes con un complejo boran-dimetil sulfuro o borabicyclo[3.3.1]nonano como está descrito en *J. Am. Chem. Soc.* (1968), 90, 5281.
30

Preparación de compuestos de la fórmula IV

Los compuestos de la fórmula IV donde Y = Y³ = halógeno pueden ser preparados como se resume en el Esquema 2 a continuación.
35



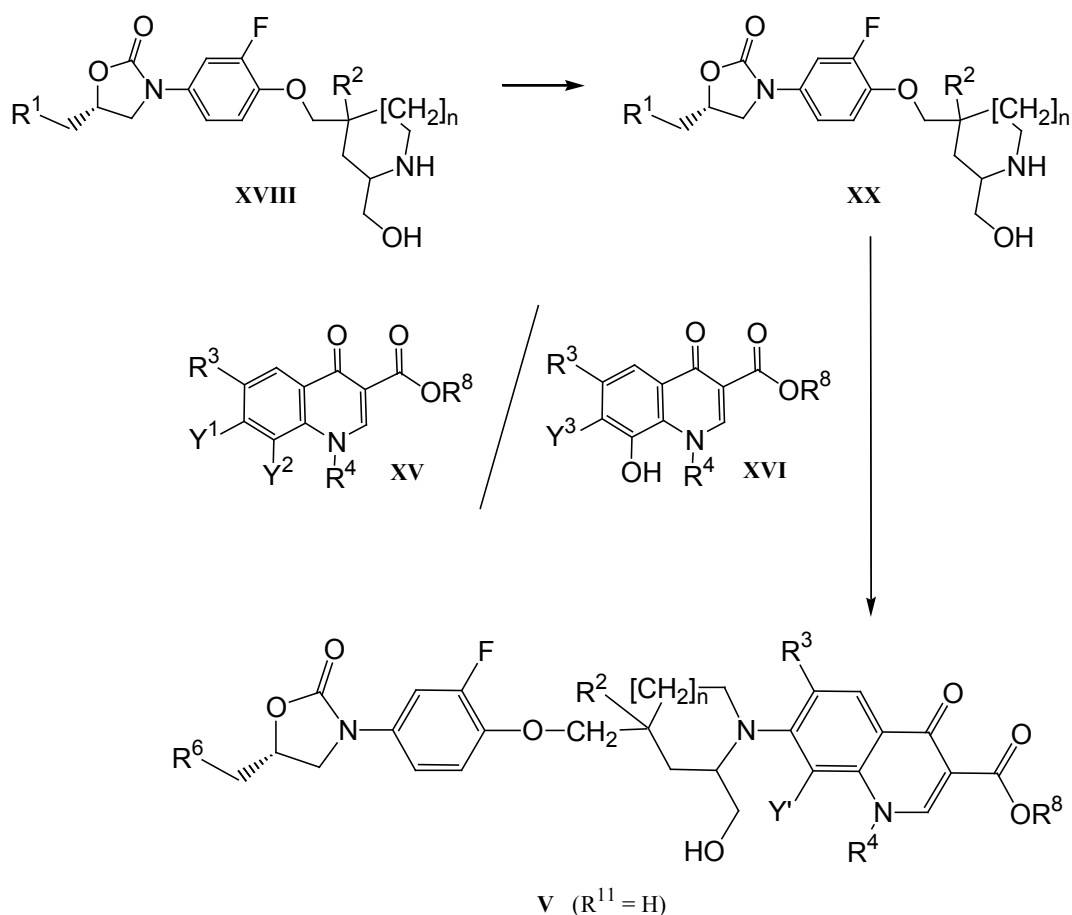
Esquema 2

Los compuestos de fórmula IV donde $Y = Y^3 =$ halógeno son obtenidos (Esquema 2) por *N*-desprotección de compuestos de la fórmula XVII usando condiciones estándar (por ejemplo, TFA puro o diluido en un solvente orgánico tal como DCM o HCl en un solvente orgánico tal como éter o THF para Boc). Los compuestos de la fórmula XVII son obtenidos por apareamiento de los derivados ácidos 8-hidroxi-7-halo-1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-3-carboxílicos de la fórmula XVI previamente descrita con los compuestos de la fórmula XVIII bajo condiciones de Mitsunobu o después de previa transformación de la función alcohol primaria de XVIII en su correspondiente mesilato y tratamiento con una base inorgánica como Na_2CO_3 o una base orgánica tal como DBU.

Los compuestos de la fórmula XVIII son obtenidos reaccionando los compuestos de la fórmula XIX donde R^{18} es alquil-, trifluorometil- o aril-sulfonyl y R^2 es H u OH o R^2 y R^{18} cierra un anillo epóxido, con un compuesto de la fórmula II bajo las condiciones descritas para la reacción de compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III.

Preparación de compuestos de la fórmula V

Los compuestos de la fórmula V donde R^{11} es H pueden ser preparados como esta resumido en el Esquema 3 a continuación.



Esquema 3

Los compuestos de la fórmula V donde R^{11} es H son obtenidos (Esquema 3) reaccionando compuestos de la fórmula XX con derivados ácidos 7,8-dihalo-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílicos de la fórmula XV o con los derivados ácidos 7-halo-8-hidroxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílicos de la fórmula XVI previamente descrita bajo las mismas condiciones que aquellas descritas previamente para la preparación de compuestos de la fórmula XIa. Opcionalmente, los compuestos de la fórmula XV o XVI pueden ser reemplazados por sus derivados borano (es decir, los mismos compuestos excepto que R^8 representaría BF_2 o $\text{B}(\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquil})_2$). Los compuestos de la fórmula XX son preparados por desprotección de compuestos de la fórmula XVIII usando métodos estándares.

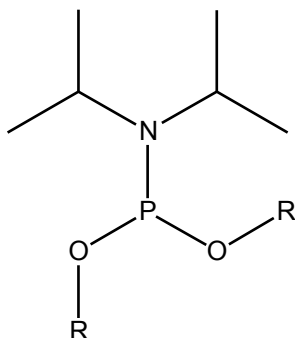
Los compuestos de la fórmula V donde R^{11} es un metal alcalino se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula V donde R^{11} es H usando métodos estándares.

Preparación de compuestos de la fórmula VI

Los compuestos de la fórmula VI donde R^{13} es OH se pueden obtener como sigue:

- 5
- para compuestos de la fórmula VI donde R^{12} representa H, por cualquier pauta descrita para obtener compuestos de la fórmula I donde R^1 representa OH;
 - para compuestos de la fórmula VI donde R^{12} representa aril-alquil (C_1-C_5), tri-alquil (C_1-C_5)silil o diaril-alquil (C_1-C_5)silil, apareando (como se describe en la variante a) de las pautas generales de preparación) compuestos de la fórmula II donde R^6 es O-PG¹ con compuestos de la fórmula III donde R^2 es H u OH y R^8 es aril-alquil (C_1-C_5), tri-alquil(C_1-C_5)silil o diaril-(C_1-C_5)alquilsilil y removiendo posteriormente el grupo protector O-PG¹ por métodos estándares.

Los compuestos de la fórmula VI donde R^{13} es OPO(O)₂ se pueden obtener convirtiendo compuestos de la fórmula VI donde R^{13} es OH con un derivado fosfoamidita de la fórmula XXI



XXI

10 en la que R es bencil, alil o *ter*-butil en presencia de tetrazol o 4,5-dicianoimidazol en un solvente tal como DCM entre -40°C y 30°C seguidos por una oxidación *in situ* con un agente oxidante como hidroperóxido de *ter*-butil, peróxido de hidrógeno o un perecido orgánico tal como MCPBA entre 0°C y 30°C.

15 **Preparación de compuestos de la fórmula VII**

Los compuestos de la fórmula VII se pueden obtener mediante acoplamiento (como está descrito en la variante a) de las pautas generales de preparación) de los compuestos apropiados de la fórmula II donde R^6 es O-PG¹ con los compuestos apropiados de la fórmula III_S previamente descritos donde R^8 no es H.

Preparación de compuestos de la fórmula VIII

20 Los compuestos de la fórmula VIII donde R^1 es OH se pueden obtener mediante acoplamiento (como se describe en la variante a) de las pautas generales de preparación) de los compuestos apropiados de la fórmula II donde R^6 es OH con los compuestos apropiados de la fórmula III_S previamente descritos donde R^8 no es H.

25 Los compuestos de la fórmula VIII donde R^1 es OPO₃H₂ se pueden obtener de compuestos de la fórmula VIII donde R^1 es OH por reacción con un compuesto de la fórmula XXI como se describe respecto a la preparación de compuestos de la fórmula VI donde R^{13} es OPO(O)₂.

Los compuestos de la fórmula VIII donde R^1 es OCOR⁵ se pueden obtener de compuestos de la fórmula VIII donde R^1 es OH por reacción con un derivado ácido de la fórmula R⁵-COOH como se describe en la variante d2) de las pautas generales de preparación.

Preparación de compuestos de la fórmula IX

30 Los compuestos de la fórmula IX son compuestos de la fórmula VI o VII o se pueden obtener de estos compuestos usando métodos convencionales.

Los siguientes ejemplos ilustran aún más la preparación de los compuestos farmacológicamente activos de la invención, pero no limitan su alcance.

Ejemplos

35 Todas las temperaturas están expresadas en °C. Todos los análisis y las investigaciones preparatorias HPLC en las fases no quirales se llevan a cabo utilizando columnas basadas en RP - C18. Las investigaciones HPLC analíticas se realizan en dos instrumentos diferentes, con tiempos de ciclo de ~ 2,5 min y ~ 3,5 min, respectivamente. Salvo que se indique lo contrario, los valores indicados para MS corresponden a los picos principales obtenidos ((M + H) + con una variación de ± 0,5 unidades) utilizando el método de ESI. En los espectros de NMR, las constantes de acoplamiento J se dan en Hz.

40 Procedimiento estándar de trabajo:

Después de la dilución en el solvente orgánico (véase texto correspondiente del Ejemplo), la fase orgánica se separa y se lava posteriormente con agua y salmuera. En caso de que una reacción se lleve a cabo en solventes solubles en agua (por ejemplo MeOH, THF o DMF), las capas ac. combinadas se lavan de nuevo con el mismo solvente utilizado para realizar el trabajo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se filtran. El filtrado se evapora a presión reducida.

Procedimiento estándar de cromatografía:

El material crudo es disuelto en el mínimo de eluyente (véase el texto correspondiente del Ejemplo) y sometido a cromatografía sobre SiO₂. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron a presión reducida

Ejemplo 1: ácido (1*S*,16*S*)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12*H*-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[*a*]fenantren-3-carboxílico:

1.i. ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Una solución de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (13,02 g) en HBr en AcOH (33%; 100 mL) fue agitada a 100°C por un día. La mezcla de la reacción fue enfriada a 0°C y diluida con agua (400 mL). Los cristales resultantes fueron recolectados mediante filtración, para dar, después del secado, 12,4 g de un material incoloro.

¹H NMR (DMSO-d₆; δ ppm): 1,09-1,23 (4H, m); 4,32 (1H, m); 7,70 (dd, 1H, J = 8 y J = 10); 8,75 (1H, s); 11,66 (1H, ancho); 14,78 (1H, s).

1.ii. ácido 8-benciloxi-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Una solución del intermedio 1.i (1 g) en DMF (15 mL) fue tratado con NaOH 1*N* (3,56 mL). Después de agitar por 15 minutos, la solución amarilla fue tratada con BnBr (486 μL). La mezcla de la reacción fue agitada por una hora, diluida con agua (50 mL) y los cristales incoloros resultantes fueron filtrados, para dar, después del secado, 1,2 g de un sólido.

MS: 372,1.

1.iii. etil éster de ácido 8-benciloxi-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Una solución del intermedio 1.ii (59,23 g) en DMF (300 mL) fue tratada con K₂CO₃ (24,24 g) y etil bromuro (14,28 mL) y calentada a 50°C por 1 h. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en DCM y lavado con salmuera. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue suspendido en EA/éter y agitado a 0°C antes de la filtración y secado bajo presión reducida para dar 51,72 g de cristales incoloros.

MS: 399,8.

1.iv. etil éster de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico:

Una solución del intermedio 1.iii (52,38 g) en THF (900 mL) y EtOH (100 mL) fue hidrogenada sobre Pd(OH)₂ (3 g) por 2 h. La suspensión fue diluida con DCM (1 L) y EtOH (100 mL), calentada a 35°C y filtrada. El mL fue concentrado al vacío y los cristales fueron recolectados por filtración. El sólido fue suspendido en EA caliente (300 mL) y agitado por 1 h. la solución fue filtrada para dar cristales incoloros (37 g).

MS: 310,1.

1.v. etil éster de ácido 8-((2*S*)-1-ter-butoxicarbonil-4-metilen-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Una solución del intermedio 1.iv de *ter*-butil éster de ácido (2*S*)-2-(hidroximetil)-4-metilen-1-pirrolidincarboxílico (2,58 g; *J. Org. Chem.* (2003), 68, 3923-3931), (3,56 g) y PPh₃ (4,44 g) en THF (100 mL) fue tratada por goteo por 1,5 h con una solución de DIAD (2,85 mL) en THF (7 mL). La solución de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 h. el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue agitado en una mezcla de éter/Hex (150 mL 1/1). El sólido fue filtrado y removido, siendo concentrado al vacío. El residuo fue nuevamente agitado en la misma mezcla de solventes y la segunda cosecha de cristales fue filtrada y removida. El filtrado fue concentrado *al vacío* y el residuo fue purificado por cromatografía sobre SiO₂ (EA/Hex 1:9). Las fracciones relevantes se combinaron, evaporaron bajo presión reducida y cristalizadas de EA/Hex (1:1) para dar 4,48 g del compuesto titular como un sólido incoloro

MS: 505,5.

1.vi. ácido 8-((2*S*)-1-ter-butoxicarbonil-4-metilen-pirrolidin-2-il metoxi)-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Una solución del intermedio 1.v (1,01 g) en dioxano (10 mL) fue tratada con hidróxido de litio monohidrato (0,17 mg) y agua (1,5 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 día. El solvente orgánico fue removido bajo presión reducida y el residuo acuoso fue diluido con agua (2 mL) y acidificado a pH 2 con HCl 1*N*. El sólido resultante fue recolectado por filtración y secado bajo HV para dar 0,84 g de un sólido incoloro.

- 5 ^1H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,08-1,25 (4H, m); 1,40 (9H, s); 2,70 (1H, m); 2,90 (1H, m); 3,83 (1H, m); 4,00 (1H, m); 4,10-4,24 (3H, m); 4,30 (1H, m); 5,07 (2H, m); 8,05 (1H, m); 8,78 (1H, s); 14,50 (1H, s).

MS: 477,2.

1.vii. *bencil éster de ácido 8-((2S)-1-ter-butoxicarbonil-4-metilen-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:*

- 10 Una solución del intermedio 1.vi (899 mg) en DMF (5 mL) fue tratada con K₂CO₃ (365 mg) y BnBr (0,23 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 60°C por 3 h. El solvente orgánico fue removido bajo presión reducida y el residuo acuoso fue disuelto en DCM y lavado con salmuera. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada. El residuo fue cristalizado a partir de éter/Hex para dar un sólido Amarillo pálido (867 mg).

- 15 ^1H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,00-1,15 (4H, m); 1,40 (9H, s); 2,65 (1H, m); 2,87 (1H, m); 3,80 (1H, m); 3,93-4,26 (4H, m); 4,3 (1H, m); 5,06 (2H, m); 5,28 (2H, s); 7,30-7,42 (3H, m); 7,45-7,51 (2H, m) 7,87 (1H, m); 8,57 (1H, s).

MS: 567,5.

1.viii. *bencil éster de ácido 8-[(2S,4S)]-(1-ter-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-2-ilmetoxi)]-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:*

- 20 Una mezcla de *ter*-butanol (10 mL) y agua (10 mL) fue agitada con ferrocianuro de potasio III (1,51 g), osmato de potasio deshidratado (0,006 g), K₂CO₃ (0,64 g) y (DHQ)₂PHAL (0,024 g) hasta que se formaron claramente dos fases. El intermedio 1.vii (0,867 g) fue agregado y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C y monitoreada por HPLC. La reacción fue agitada por 3 días y tratada cuidadosamente a temperatura ambiente con piro-sulfuro de sodio (2,3 g). La mezcla fue diluida con DCM, la capa de agua lavada dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre tierra de MgSO₄/Fuller y filtrada. El filtrado fue evaporado hasta seco a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía (eluyente: DCM/MeOH 95/5), para dar una espuma (0,914 g; 98% de rendimiento).
- 25

MS: 601,1.

1.ix. *clorhidrato de bencil éster de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-[(2S,4S)-4-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-2-ilmetoxi]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:*

- 30 El intermedio 1.viii (900 mg) fue disuelto en una solución de HCl 3,7*M* en dioxano (10 mL). La solución fue tratada con unas pocas gotas de agua y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 30 min. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue agitado en EA. Los cristales fueron recolectados por filtración y secados bajo HV, para dar un sólido incoloro (802 mg).

MS: 501,2.

- 35 1.x. *bencil éster de ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-16-hidroximetil-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[*a*]fenantren-3-carboxílico:*

- 40 Una solución del intermedio 1.ix (802 mg) en NMP (4 mL) fue tratada con NaHCO₃ (313 mg) y DIPEA (0,256 mL). La mezcla fue agitada a 80°C por 1 h. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo, disuelto en una mezcla DCM/MeOH (9:1), fue lavado con agua y con salmuera. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue cristalizado a partir de MeCN para dar un sólido (215 mg).

^1H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,9-1,10 (4H, m); 1,65 (1H, dd, J = 13 y J = 10); 2,34 (1H, dd, J = 13 y J = 8); 3,35 (1H, m); 3,44 (2H, d, J = 4); 3,58 (1H, m); 3,75 (1H, m); 3,93 (1H, dd, J = 10 y J = 7); 4,07 (1H, m); 4,48 (1H, dd, J = 10 y J = 7); 4,86 (1H, s); 4,96 (1H, t, J = 4); 5,15 (2H, s); 7,26-7,50 (6H, m); 8,45 (1H, s).

MS: 481,3.

- 45 1.xi. *bencil éster de ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-16-metanosulfoniloximetil-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[*l*]fenantren-3-carboxílico:*

- 50 Una solución del intermedio 1.x (215 mg) en piridina (0,7 mL) fue tratada con cloruro de metilo (56 mg). La reacción fue monitoreada por HPLC. La piridina fue evaporada bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en DCM. La capa orgánica fue lavada con agua, HCl 0,1*N* y salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada y el filtrado evaporado. El residuo fue purificado por cromatografía (eluyente: DCM/MeOH 95/5). El residuo fue cristalizado a partir de una mezcla EA/Hex para dar 205 mg (82% de rendimiento) de una espuma incolora.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,9-1,10 (4H, m); 1,82 (1H, dd, J = 14 y J = 3); 2,33 (1H, dd, J = 14 y J = 8); 3,24 (3H, s); 3,47 (1H, dd, J = 10 y J = 3); 3,65 (1H, m); 3,72 (1H, m); 3,93 (1H, dd, J = 14 y J = 3); 4,07 (1H, m); 4,30 (2H, s); 4,51 (1H, dd, J = 10 y J = 3); 5,16 (2H, s); 7,28-7,50 (6H, m); 8,47 (1H, s).

MS: 559,1.

5 **1.xii. (R)-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona:**

Una solución de (R)-3-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona (6,34 g, preparada de acuerdo a WO 2004/096221) en THF/MeOH (1:1; 200 mL) fue hidrogenada sobre Pd/C 10% (1 g) de noche. El catalizador fue filtrado y removido, el filtrado evaporado bajo presión reducida y el residuo agitado en EA. Los cristales fueron recolectados por filtración para dar 3,16 g (70% producto) de un sólido incoloro.

10 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 3,5 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 9 y J = 6, 1H), 3,99 (t, J = 9, 1H), 4,64 (m, 1H), 5,16 (t, J = 6, 1H), 6,93 (dd, J = 10 y J = 9, 1H), 7,08 (ddd, J = 9, J = 3 y J = 1, 1H), 7,45 (dd, J = 14 y J = 3, 1H), 9,66 (s, 1H).

MS: 228,1.

15 **1.xiii. bencil éster de ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxiometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:**

Una solución de los intermedios 1.xi (1.12 g) y 1.xii (477 mg) en DMF seco (10 mL) fue tratada con K₂CO₃ (414 mg). La reacción fue agitada a 80 °C por 5 h. El DMF fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en DCM/MeOH 9/1, procesado y sometido a cromatografía (DCM/MeOH 95:5) para dar 0,923 g (67% de rendimiento) de una espuma amorfa.

20 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,90-1,12 (4H, m); 1,86 (1H, dd, J = 4 y J = 14); 2,45 (1H, dd, J = 9 y J = 14); 3,51-3,60 (2H, m); 3,63-3,71 (2H, m); 3,78 (1H, t, J = 10); 3,81 (1H, dd, J = 6 y J = 9); 4,01-4,10 (3H, m); 4,12 (2H, s); 4,53 (1H, dd, J = 3 y J = 10); 4,66-4,73 (1H, m); 5,20 (1H, t, J = 6); 5,27 (2H, s); 5,35 (1H, s); 7,21-7,35 (3H, m); 7,37-7,42 (2H, m); 7,45-7,51 (3H, m); 7,57-7,53 (1H, m); 8,46 (1H, s).

25 MS: 689,8.

1.xiv. ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4 ((R) 5 hidroxiometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3 carboxílico:

30 Un solución del intermedio 1.xiii (920 mg) en THF/MeOH (50 ml; 1:1) fue hidrogenada durante la noche sobre 10% Pd(OH)₂/C (0,2 g). El catalizador fue filtrado y removido, el filtrado evaporado y el residuo agitado en DCM/MeOH (8:2; 200 mL). La pulpa fue filtrada, el filtrado fue evaporado bajo presión reducida y agitado en DCM (50 mL). Los cristales fueron recolectados para dar 0,468 g (59% de rendimiento) de un sólido amarillo.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,98-1,15 (4H, m); 1,86 (1H, dd, J = 4 y J = 14); 2,40-2,46 (1H, m); 3,50-3,82 (6H, m); 4,00-4,08 (2H, m); 4,11 (2H, s); 4,17-4,26 (1H, m); 4,59 (1H, dd, J = 2 y J = 9); 4,63-4,71 (1H, m); 5,17 (1H, t, J = 6); 5,37 (1H, s); 7,19-7,28 (2H,m); 7,54-7,62 (2H, m); 8,59 (1H, s); 15,25 (1H,s).

35 MS: 600,5.

Ejemplo 2: ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((R)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:

40 **2.i. bencil éster de ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((R)-2-ter-butoxicarbonil-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:**

Una solución del intermedio 1.xiii (344 mg) en DMF (3 mL) fue tratada por 2 h a temperatura ambiente con Boc-D-Ala-OH (122 mg), EDC (124 mg) y DMAP (31 mg). El DMF fue evaporado y el residuo purificado por cromatografía (DCM/MeOH 95:5). El residuo fue agitado en éter, el sólido filtrado y secado en vacío para dar 373 mg (87% de rendimiento) de un sólido blanco.

MS: 861,2.

2.ii. ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((R)-2-ter-butoxicarbonil-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoxi-metil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:

Una solución del intermedio 2.i (373 mg) en MeOH/dioxano 1:1 (20 mL) fue hidrogenada por 6 h sobre Pd/C al 10% (100 mg). El catalizador fue filtrado y removido y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue agitado en MeOH y el sólido filtrado y secado al vacío para dar 242 mg (72% de rendimiento) de un sólido amarillo.

5 ^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 0,99-1,12 (4H, m); 1,20 (3H, d, J = 7); 1,35 (9H, s); 1,89 (1H, dd, J = 4 y J = 14); 2,39-2,47 (1H, m); 3,65 (1H, dd, J = 5 y J = 11); 3,70-3,83 (3H, m); 4,03 (1H, t, J = 7); 4,08 (1H, dd, J = 3 y J = 11); 4,12-4,19 (3H, m); 4,21-4,27 (1H, m); 4,29-4,40 (2H, m); 4,62 (1H, dd, J = 3 y J = 10); 4,90-4,96 (1H, m); 5,40 (1H, s); 7,20-7,32 (3H, m); 7,58 (1H, d, J = 3 y J = 14); 7,60 (1H, d, J = 13); 8,63 (1H, s); 15,23 (1H, s).

10 2.iii. ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((R)-2-amino-propionil-oximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:

Una suspensión del intermedio 2.ii (156 mg) en dioxano (2 mL) fue tratada con HCl 5N (0,24 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fue agitado en dioxano, recolectado por filtración y secado al vacío para dar 143 mg (99% de rendimiento) de un sólido amarillo.

15 ^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 0,99-1,12 (4H, m); 1,35 (3H, d, J = 7); 1,89 (1H, dd, J = 4 y J = 14); 2,43-2,49 (1H, m); 3,63 (1H, dd, J = 5 y J = 11); 3,69-3,88 (3H, m); 4,08 (1H, dd, J = 3 y J = 11); 4,10-4,26 (5H, m); 4,38-4,52 (2H, m); 4,59 (1H, dd, J = 2 y J = 9); 4,91-5,01 (1H, m); 7,19-7,31 (2H, m); 7,56 (1H, dd, J = 3 y J = 14); 7,58 (1H, d, J = 13), 8,45 (2H, s amplia); 8,61 (1H, s).

MS: 671,2.

20 **Ejemplo 3:** ácido (13S,16S)-1-etil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxitimetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:

3.i. ácido 1-etil-6,7-difluoro-8-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

25 Se agregó 48% HBr ac.(35 mL) a una solución de etil éster de ácido 1-etil-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (9,34 g; preparado de acuerdo a EP 241 206) en AcOH (30 mL). La solución naranja fue agitada a 110°C por 24 h. Fue vertida en agua (200 mL) y el precipitado blanco grisáceo fue filtrado. Los cristales fueron recolectados y secados al vacío para dar 6,37 g (79% de rendimiento) de un sólido beige.

^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,43 (3H, t, J = 7); 4,85 (2H, q, J = 7); 7,76 (1H, dd, J = 8 y J = 10); 8,91 (1H, s); 12,02 (1H, ancho); 14,90 (1H, ancho).

MS: 269,8.

30 3.ii. etil éster de ácido 1-etil-6,7-difluoro-8-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Se agregó clorotrimetilsilano (30 mL) a una suspensión de intermedio 3.i (6,26 g) en DCM (55 mL) y EtOH (55 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 60°C por 6 días y posteriormente concentrada bajo presión reducida. El residuo fue removido con agua (100 mL), agitado a temperatura ambiente y filtrado. Los cristales fueron lavados con éter (4 x 25 mL), recolectados y secados al vacío para dar 6,21 g (90% de rendimiento) de un sólido color café.

35 ^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,28 (3H, t, J = 7); 1,37 (3H, t, J = 7); 4,22 (2H, q, J = 7); 4,66 (2H, q, J = 7); 7,63 (1H, dd, J = 9 y J = 11); 8,55 (1H, s); 11,51 (1H, s).

MS: 298,1.

3.iii. etil éster de ácido 8-((S)-1-ter-butoxicarbonil-4-metilen-pirrolidin-2-il-metoxi)-1-etil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

40 Este compuesto fue obtenido como un sólido beige con un 52% de producto, comenzando por el intermedio 3.ii (2,50 g), *ter*-butil éster de ácido (2S)-2-(hidroximetil)-4-metilen-1-pirrolidin-carboxílico (1,98 g), PPh_3 (3,30 g) y DIAD (2,66 mL) y usando el procedimiento del Ejemplo 1 paso 1.v.

45 ^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,29 (3H, t, J = 7); 1,33 (3H, t, J = 7); 1,42 (9H, s); 2,65-2,75 (1H, m); 2,85-2,99 (1H, m); 3,75-3,93 (1H, m); 3,95-4,35 (4H, m); 4,23 (2H, q, J = 7); 4,43-4,55 (2H, m); 5,06 (2H, s); 7,93 (1H, dd, J = 9 y J = 10); 8,62 (1H, s); (contaminado por 40% PPh_3O).

MS: 492,8.

3.iv. ácido 8-((S)-1-ter-butoxicarbonil-4-metilen-pirrolidin-2-il-metoxi)-1-etil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Este compuesto fue obtenido como un sólido incoloro con un 59% de producto, partiendo del intermedio 3.iii (3,0 g) y LiOH (803 mg) y usando el procedimiento del Ejemplo 1 paso 1.vi. El producto crudo de la reacción fue agitado en una mezcla de dioxano/EA (1:1; 80 mL) y filtrado previo a la acidificación.

5 ^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,38 (3H, t, J = 7); 1,42 (9H, s); 2,65-2,75 (1H, m); 2,87-3,02 (1H, m); 3,75-3,93 (1H, m); 3,95-4,38 (4H, m); 4,60-4,75 (2H, m); 5,06 (2H, s); 8,10 (1H, dd, J = 9 y J = 10); 9,00 (1H, s); 14,71 (1H, s).

MS: 465,0.

3.v. *bencil éster de ácido 8-((S)-1-ter-butoxicarbonil-4-metilen-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1-etil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:*

10 Este compuesto fue obtenido como un aceite naranja con 100% de producto, partiendo del intermedio 3.iv (1,67 g), K_2CO_3 (747 mg) y BnBr (0,47 mL) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.vii.

^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,32 (3H, t, J = 7); 1,42 (9H, s); 2,65-2,75 (1H, m); 2,82-3,00 (1H, m); 3,75-3,93 (1H, m); 3,95-4,35 (4H, m); 4,45-4,58 (2H, m); 5,06 (2H, s); 5,30 (2H, s); 7,30-7,44 (3H, m); 7,47-7,52 (2H, m); 7,96 (1H, dd, J = 9 y J = 10); 8,68 (1H, s).

MS: 554,9.

15 3.vi. *bencil éster de ácido 8-((2S,4S)-1-ter-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1-etil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un sólido beige con un 69% de producto (dr 93:7), partiendo del intermedio 3.v (2,27 g) y AD-mix α y usando el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.viii.

20 ^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,30-1,45 (12H, m); 1,85-1,98 (1H, m); 2,15-2,33 (1H, m); 3,07-3,18 (1H, m); 3,30-3,37 (2H, m); 3,43-3,50 (1H, m); 4,12-4,37 (2H, m); 4,46 (1H, t, J = 9); 4,50-4,65 (2H, m); 4,82-4,90 (1H, m); 4,93 (1H, t, J = 6); 5,31 (2H, s); 7,31-7,43 (3H, m); 7,48-7,52 (2H, m); 7,95 (1H, dd, J = 9 y J = 10); 8,69 (1H, s).

MS: 588,8.

3.vii. *clorhidrato de bencil éster de ácido 1-etil-6,7-difluoro-8-((2S,4S)-4-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:*

25 Este compuesto fue obtenido como un sólido incoloro con un 81% de producto, partiendo del intermedio 3.vi (1,66 g) y HCl 6M en dioxano (2,3 mL) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.ix.

^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,35 (3H, t, J = 7); 1,64-1,73 (1H, m); 2,35-2,43 (1H, m); 3,08-3,51 (4H, m); 4,15 (1H, m); 4,43-4,84 (5H, m); 5,31 (2H, s); 5,44 (1H, m); 7,29-7,46 (3H, m); 7,49-7,53 (2H, m); 7,97 (1H, dd, J = 9 y J = 11); 8,70 (1H, s), 9,52 (1H, ancho); 10,03 (1H, ancho).

30 MS: 489,0 (M+H-HCl) $^+$.

3.viii. *bencil éster de ácido (13S,16S)-1-etil-7-fluoro-16-hidroxi-16-hidroximetil-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-díaza-ciclopenta[aj]fenantren-3-carboxílico:*

35 Este compuesto fue obtenido como un sólido incoloro con un 64% de producto, partiendo del intermedio 3.vii (1,20 g), NaHCO_3 (383 mg) y DIPEA (0,78 mL) en MeCN (25 mL) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.x. El producto crudo fue purificado agitando con EtOH (10 mL)

^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,32 (3H, t, J = 7); 1,65 (1H, dd, J = 3 y J = 13); 2,34 (1H, dd, J = 9 y J = 13); 3,30-3,40 (1H, m); 3,42 (2H, d, J = 6); 3,53-3,65 (1H, m); 3,79 (1H, t, J = 10); 3,93 (1H, dd, J = 4 y J = 11); 4,45-4,65 (3H, m); 4,87 (1H, s); 4,97 (1H, t, J = 6); 5,28 (2H, s); 7,28-7,42 (3H, m); 7,45-7,55 (3H, m); 8,49 (1H, s).

MS: 468,8,

40 3.ix. *bencil éster de ácido (13S,16S)-1-etil-7-fluoro-16-hidroxi-16-metanosulfoniloximetil-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-díaza-ciclopenta[aj]fenantren-3-carboxílico:*

45 Una solución del intermedio 3.viii (265 mg) en THF (8 mL) fue enfriada a 0°C y tratada con TEA (0,16 mL). La solución resultante fue tratada con anhídrido metanosulfónico (118 mg) en THF (1 mL). Luego de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue tratada en porciones (porciones de 0,1 mL) con una solución de anhídrido metanosulfónico (30 mg) en THF (0,3 mL) hasta completar la desaparición del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua (4 mL) y DCM (20 mL) seguida por NaHCO_3 acuoso saturado hasta obtener pH básico. El residuo sólido obtenido después del procesamiento (DCM) fue sacado con DCM (2 mL), agitado a temperatura ambiente y filtrado. Los cristales fueron recolectados y secados *al vacío* para lograr 149 mg (48% de rendimiento) de un sólido incoloro.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,32 (3H, t, J = 7); 1,82 (1H, dd, J = 4 y J = 14); 2,34 (1H, dd, J = 9 y J = 14); 3,24 (3H, s); 3,47 (1H, dd, J = 4 y J = 11); 3,59-3,66 (1H, m); 3,77 (1H, t, J = 10); 3,93 (1H, dd, J = 3 y J = 11); 4,29 (2H, s); 4,50-4,65 (3H, m); 5,28 (2H, s); 5,51 (1H, s); 7,26-7,42 (3H, m); 7,47-7,58 (3H, m); 8,50 (1H, s).

MS: 546,7.

- 5 3.x. ácido (13S,16S)-1-etil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxiometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:

Se agregó intermedio 1.xii (42 mg) y K₂CO₃ (51 mg) a una suspensión de intermedio 3.ix (100 mg) en MeCN/dioxano (1:1; 3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 80°C por 30 h y concentrada *al vacío*. El residuo obtenido después del procesamiento (DCM/MeOH 9:1) fue purificado por cromatografía (DCM/MeOH 92:8) para dar 75 mg (60% de rendimiento) de un sólido beige.

10 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,30 (3H, t, J = 7); 1,86 (1H, dd, J = 4 y J = 14); 2,44 (1H, dd, J = 9 y J = 14); 3,48-3,56 (2H, m); 3,61-3,71 (2H, m); 3,75-3,85 (2H, m); 3,97-4,11 (4H, m); 4,45-4,72 (4H, m); 5,18 (1H, t, J = 6); 5,27 (2H, s); 5,35 (1H, s); 7,17-7,25 (2H, m); 7,26-7,43 (3H, m); 7,47-7,61 (4H, m); 8,49 (1H, s).

MS: 677,8.

- 15 3.xi. ácido (13S,16S)-1-etil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxiometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:

Este compuesto fue preparado con un 27% de producto como un sólido amarillo por hidrogenación del intermedio 3.x (50 mg) sobre Pd/C al 10% (20 mg) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso 1.xiv. El producto crudo fue agitado en EA (3 mL) en vez de DCM.

20 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm; contenía trazas de un producto colateral desconocido): 1,34 (3H, t, J = 7); 1,86 (1H, dd, J = 3 y J = 13); 2,47 (1H, m, traslapado con señal DMSO); 3,48-3,83 (6H, m); 3,97-4,11 (4H, m); 4,45-4,76 (4H, m); 5,18 (1H, t, J = 6); 5,37 (1H, s); 7,21 (1H, d, J = 1); 7,23 (1H, t, J = 9); 7,56 (1H, dd, J = 3 y J = 15); 7,62 (1H, d, J = 13); 8,74 (1H, s); 15,37 (1H, s).

MS: 587,8.

- 25 **Ejemplo 4:** ácido (13S,16R)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxiometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:

4.i. *ter*-butil éster de ácido (S)-2-(2,2-dimetil-propionil-oximetil)-4-oxo-pirrolidin-1-carboxílico:

Una solución incolora de *ter*-butil éster de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-hidroxiometil-pirrolidin-1-carboxílico (660 g; *J. Org. Chem.* (2003), 68, 3923-3931) en DCM (6,6 l) fue enfriada a 0°C y tratada con TEA (510 mL) y, gota a gota, con cloruro de pivaloilo (378 mL). La mezcla de reacción fue agitada por 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada a -8°C y tratada con DIPEA (1.506 mL). Una solución de un complejo de piridina y trióxido de azufre (1.036 g) en DMSO (4 L) fue adicionada gota a gota por 90 min. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C por 1 h y fue amortiguada con la adición de agua (4 L). La capa acuosa fue extraída con Et₂O/Hex (1:1; 2 x 1 l) y las capas orgánicas combinadas fueron concentradas *al vacío*. El residuo obtenido después del procesamiento (Et₂O/Hex 1:1) fue cristalizado *frío* Hex (2 L) para dar 675 g (74%) de un polvo incoloro.

35 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,08 (9H, s); 1,42 (9H, s); 2,28-2,34 (1H, d, J = 18); 2,89-3,10 (1H, m); 3,52 (1H, m); 3,82-3,89 (1H, d, J = 18); 4,03-4,07 (1H, m); 4,22-4,25 (1H, m); 4,47 (1H, m).

MS: 300,5.

4.ii. *ter*-butil éster del ácido (S)-2-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-4-metilen-pirrolidin-1-carboxílico:

40 Se agregó una porción de *t*-BuOK (56,2 g) a una suspensión blanca de bromuro de metal trifenilfosfonio (178,9 g) en THF (600 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La suspensión amarilla resultante fue agitada por 1 h. Una solución del intermedio 4.i (60 g) en THF (150 mL) fue agregada gota a gota a una razón tal que la temperatura se mantuviera bajo los 25°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h y amortiguada mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla de reacción fue concentrada a un volumen de 50 mL y diluida con Et₂O (100 mL) y Hept (250 mL). La mezcla fue agitada a 0°C por 2 h y filtrada. El filtrado fue lavado con MeOH/agua (2:1; 3 x 200 mL) y salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada y el filtrado fue concentrado *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía (eluyentes: Hept y Hept/EA (97:3 a 95:5)), para dar 47,75 g (80% de rendimiento) de un líquido amarillo.

50 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,12 (9H, s); 1,40 (9H, s); 2,32-2,43 (1H, t, J = 15); 2,72-2,84 (1H, m); 3,75-3,84 (1H, m); 3,95-4,03 (4H, m); 4,99 (2H, s).

MS: 298,2.

4.iii *ter*-butil éster de ácido. (2*S*,4*RS*)-2-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-4-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carboxílico:

Una solución de 9-BBN 0,5*M* en THF (85 mL) fue agregada a la solución de intermedio 4.ii (4,85 g) en THF (40 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla naranja fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. MeOH (20 mL) y un tampón de fosfato a pH 7,2 (20 mL) fueron agregados gota a gota a 0°C, seguido por H₂O₂ ac. (35%; 11,7*M*; 7 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 h. Se agregó Na₂S₂O₃ ac. sat. y EA y la mezcla fue agitada vigorosamente por 15 min. La capa orgánica fue separada y lavada con. NH₄Cl ac. sat., NaHCO₃ ac. sat., agua y salmuera, secada sobre MgSO₄ y filtrada *al vacío* y el residuo purificado por cromatografía (Hex/EA 8:2 a 6:4) para dar 4,60 g (89% de rendimiento) de un aceite amarillento.

¹H NMR (DMSO-d₆; δ ppm): 1,12-1,16 (9H, m); 1,39 (9H, s); 1,35-1,90 (1H, m); 2,00-2,50 (2H, m); 2,75-3,15 (1H, m); 3,22-3,50 (2H, m); 3,55-3,70 (1H, m); 3,80-4,30 (3H, m); 4,60-4,70 (1H, m).

MS: 338,1 (M+Na)⁺.

4.iv. *ter*-butil éster de ácido (2*S*,4*RS*)-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico:

Se agregó imidazol (1,49 g) a una solución incolora de intermedio 4.iii (4,60 g) en DCM (50 mL) a 0°C. Se agregó una solución de TBDMSCl (2,75 g) en DCM (10 mL) a la mezcla y se agitó por 16 h. El residuo obtenido después del procesamiento (DCM) fue purificado por cromatografía (Hex/EA 95:5) para dar 5,52 g (88% de rendimiento) de un aceite amarillento.

¹H NMR (DMSO-d₆; δ ppm): 0,02-0,06 (6H, m); 0,84-0,88 (9H, m); 1,12-1,16 (9H, m); 1,39 (9H, s); 1,45-1,90 (1H, m); 2,00-2,50 (2H, m); 2,75-3,20 (1H, m); 3,45-3,65 (3H, m); 3,85-4,30 (3H, m).

MS: 429,9.

4.v. *ter*-butil éster de ácido (2*S*,4*R*)-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carboxílico y (2*S*,4*S*)-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carboxílico:

Una solución de intermedio 4.iv (5,5 g) en MeOH (50 mL) fue tratada a temperatura ambiente con NaOMe (700 mg). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 60 h, luego amortiguada con NH₄Cl ac. sat. y concentrado *al vacío*. El residuo fue diluido con EA, lavado con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, secado sobre MgSO₄, filtrado y concentrado *al vacío* para dar un aceite amarillo (4,70 g). Después de cromatografía repetida (Hex/EA 85:15), los dos diastereoisómeros pudieron ser separados.

(*R*)-diastereoisómero: 0,98 g (22% de rendimiento) como un aceite amarillento.

¹H NMR (DMSO-d₆; δ ppm): 0,03 (6H, s); 0,86 (9H, s); 1,38 (9H, s); 1,52-1,68 (1H, m); 1,83-1,99 (1H, m); 2,8 (1H, quint., J = 7); 2,98-3,12 (1H, m); 3,19-3,36 (2H, m); 3,39-3,58 (3H, m); 3,61-3,77 (1H, m); 4,62-4,73 (1H, ancho).

MS: 346,4.

(*S*)-diastereoisómero: 2,68 g (61% de rendimiento) como un aceite amarillento.

¹H NMR (DMSO-d₆; δ ppm): 0,03 (6H, s); 0,86 (9H, s); 1,38 (9H, s); 1,48-1,66 (1H, m); 2,01 (1H, dt, J = 8 y J = 13); 2,11-2,29 (1H, m); 2,70-2,93 (1H, m); 3,34 (1H, dd, J = 6 y J = 10); 3,47-3,74 (5H, m); 4,62-4,73 (1H, ancho).

MS: 346,4.

4.vi. *etil* éster de ácido 8-[(2*S*,4*R*)-1-*ter*-butoxicarbonil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Una solución de intermedio 4.v ((*R*)-diastereoisómero; 980 mg) e intermedio 1.iv (800 mg) en THF seco (10 mL) fue tratado con PPh₃ (1,02 g). La suspensión blanca fue tratada gota a gota por 2 h con DIAD (0,82 mL). La solución naranja clara fue posteriormente agitada a temperatura ambiente por 16 h y la mezcla de reacción fue luego concentrada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía sobre SiO₂ (Hex/EA 8:2 a 6:4) para dar 1,73 g (producto cuantitativo) de una espuma blanca.

MS: 637,1.

4.vii. ácido 8-[(2*S*,4*R*)-1-*ter*-butoxicarbonil-4-(*ter*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Una solución de intermedio 4.vi (1,65 g) en dioxano/agua (9:1; 18 mL) fue tratada a temperatura ambiente con LiOH (342 mg) Por 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue suspendido en agua (20 mL) y tratado a 0°C con HCl 2*M* (6 mL). La suspensión fue agitada por 2 h a 0°C y filtrada. El sólido blanco fue secado *al vacío* para dar 1,34 g (85% de rendimiento) de una espuma amarilla.

MS: 609,3.

4.viii. *bencil éster de ácido 8-[(2S,4R)-1-ter-butoxicarbonil-4-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carbo-xílico:*

5 Se agregó K₂CO₃ (445 mg) y BnBr (0,28 mL) a una solución de intermedio 4.vii (1,31 g) en DMF (6 mL). La suspensión fue agitada a 60°C por 3 h. La mezcla de reacción fue concentrada *al vacío*. El residuo obtenido después del procesamiento (DCM) fue purificado por cromatografía (Hex/EA 85:15 a 75:25) para dar 1,08 g (72% de rendimiento) de una espuma naranja.

10 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,04 (6H, s); 0,87 (9H, m); 0,98-1,14 (4H, m); 1,38 (9H, s); 1,77-1,95 (1H, m); 2,04-2,19 (1H, m); 3,03-3,20 (1H, m); 3,24-3,37 (1H, m, traslapado con señal de agua); 3,45-3,64 (2H, m); 3,92-4,23 (4H, m); 4,69-4,84 (1H, m); 5,29 (2H, s); 7,27-7,43 (3H, m); 7,44-7,53 (2H, m); 7,82-7,92 (1H, m); 8,53 (1H, s).

MS: 699,3.

4.ix. *bencil éster de ácido (13S,16R)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxiometil-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[\square]fenantren-3-carboxílico:*

15 Se trató intermedio puro 4.viii (1,08 g) con TFA (4,8 mL) y agitado a temperatura ambiente por 1 h. Se agregó agua (3 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue agitada y secada al vacío. El residuo fue extraído en MeCN (10 mL), tratado con NaHCO₃ (260 mg) y DIPEA (0,53 mL), y agitado a 80°C por 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo obtenido después del procesamiento (DCM) fue purificado por cromatografía (DCM/MeOH 98:2 a 96:4) para dar un sólido beige. Fue removido en EA (60 mL), la pulpa agitada por 1 h a temperatura ambiente y filtrada. Los cristales fueron recolectados y secados al vacío para dar 467 mg (65% de rendimiento) de un sólido blanco.

20 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,89-1,11 (4H, m); 1,65-1,78 (1H, m); 1,94-2,05 (1H, m); 2,31-2,44 (1H, m); 3,34-3,50 (4H, m); 3,51-3,60 (1H, m); 3,71-3,81 (1H, m); 4,02-4,09 (1H, m); 4,53 (1H, dd, J = 3 y J = 10); 4,77 (1H, t, J = 5); 5,26 (2H, s); 7,29-7,52 (6H, m); 8,44 (1H, s).

MS: 465,0.

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

30 Una solución de TBDMSCl (3,77 g) en DCM (5 mL) fue agregado gota a gota a una solución de (R)-3-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona (6,35 g, preparada de acuerdo a WO 2004/096221) e imidazol (2,04 g) en DMF (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 h. Los solventes fueron removidos al vacío y el residuo disuelto en DCM, lavado con HCl 1N, NaHCO₃ sat. ac. y procesado para dar 8,41 g (97% de rendimiento) de un sólido incoloro.

¹H NMR (DMSO_{d6}; 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).

MS: 432,4.

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

Una solución de intermedio 4.x (7,22 g) en THF/MeOH (1:1; 150 mL) fue hidrogenada sobre Pd/C al 10% (150 mg) por 3 h a temperatura ambiente. El catalizador fue filtrado y removido, y el filtrado fue concentrado al vacío, para dar 5,51 g (96% de rendimiento) de un sólido incoloro.

40 ¹H NMR (DMSO_{d6}; 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: 342,2.

4.xii. *bencil éster de ácido (13S,16R)-16-{4-[(R)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoxi-metil}-1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[\square]fenantren-3-carboxílico:*

45 Una suspensión de intermedio 4.ix (150 mg) e intermedio 4.xi (105 mg) en dioxano seco (2 mL) fue tratada a temperatura ambiente a temperatura ambiente bajo nitrógeno con PPh₃ (121 mg). La suspensión blanca fue calentada a 60°C y tratada gota a gota por 2 h con DIAD (0,10 mL). La solución naranja Lara fue posteriormente agitada a 60°C por 2 h y la mezcla de reacción fue entonces concentrada al vacío. El residuo fue diluido en tolueno/hexano (1:2, 10 mL) y la capa orgánica fue extraída con MeOH/agua (2:1, 3 x 5 mL). Las capas acuosas fueron re extraídas con tolueno/hexano (1:2, 2 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron trabajadas (DCM).
50 El residuo fue purificado por cromatografía (DCM/MeOH, 99:1 a 98:2) para dar un sólido Amarillo el cual fue

removido con EA (5 mL), la pulpa agitada por 1 h a temperatura ambiente y filtrada. Los cristales fueron recolectados y filtrados al vacío, para dar 86 mg (36% de rendimiento) de un sólido blanco.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,04 (6H, s); 0,79 (9H, s); 0,89-1,12 (4H, m); 1,81-1,94 (1H, m); 2,07-2,18 (1H, m); 2,70-2,82 (1H, m); 3,45 (1H, t, J = 10); 3,52-3,69 (2H, m); 3,69-3,79 (1H, m); 3,73 (1H, dd, J = 3 y J = 12); 3,82-3,92 (1H, m); 3,87 (1H, dd, J = 3 y J = 12); 4,02-4,14 (4H, m); 4,57 (1H, dd, J = 3 y J = 10); 4,69-4,79 (1H, m); 5,26 (2H, s); 7,17-7,25 (2H, m); 7,29-7,43 (3H, m); 7,44-7,52 (3H, m); 7,58 (1H, dd, J = 3 y J = 14); 8,46 (1H, s).

MS: 788,3.

4.xiii. bencil éster de ácido (13S,16R)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoxi-metil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:

Se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente al intermedio 4.xii (80 mg) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 min. Se agregó entonces agua (0,4 mL) y posteriormente se agito a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada hasta secar y el residuo disuelto en DCM (5 mL). La solución fue lavada con NaHCO₃ ac. sat. (5 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada al vacío. El residuo sólido fue removido con EA (5 mL), la pulpa fue agitada por 1 h a temperatura ambiente y filtrada. Los cristales fueron recolectados y secados al vacío para dar 36 mg (53% de rendimiento) de un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,90-1,14 (4H, m); 1,81-1,94 (1H, m); 2,08-2,20 (1H, m); 2,70-2,83 (1H, m); 3,46 (1H, t, J = 10); 3,51-3,73 (4H, m); 3,80 (1H, dd, J = 6 y J = 9); 3,83-3,92 (1H, m); 4,01-4,16 (4H, m); 4,57 (1H, dd, J = 3 y J = 10); 4,64-4,74 (1H, m); 5,20 (1H, t, J = 6); 5,26 (2H, s); 7,19-7,27 (2H, m); 7,29-7,43 (3H, m); 7,44-7,52 (3H, m); 7,60 (1H, dd, J = 3 y J = 14); 8,47 (1H, s).

MS: 674,2.

4.xiv. ácido (13S,16R)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3 carboxílico:

Este compuesto fue obtenido con un 43% de producto por la hidrogenación del intermedio 4.xiii (32 mg) sobre Pd/C al 10% (2 mg) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.xiv. El producto crudo fue agitado en EA (10 mL) en vez de DCM.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm; contenía 20% del producto *des*-ciclopropil): 0,90-1,20 (4H, m); 1,82-1,96 (1H, m); 2,08-2,24 (1H, m); 2,74-2,88 (1H, m); 3,43-3,61 (2H, m); 3,62-3,75 (3H, m); 3,80 (1H, dd, J = 6 y J = 9); 3,85-3,97 (1H, m); 4,05 (1H, t, J = 9); 4,13 (2H, d, J = 7); 4,17-4,29 (1H, s); 4,61-4,75 (2H, m); 5,20 (1H, t, J = 6); 7,19-7,31 (2H, m); 7,60 (2H, dd, J = 2 y J = 12); 8,62 (1H, s), 15,20 (1H, s).

MS: 584,4.

Ejemplo 5: ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:

5.i. etil éster de ácido 8-[(2S,4S)-1-ter-butoxicarbonil-4-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Este compuesto fue obtenido como una espuma blanca con un 69% de producto, a partir del intermedio 4.v ((S)-diastereoisómero; 2,60 g), intermedio 1.iv (2,12 g), PPh₃ (2,69 g) y DIAD (2,16 mL) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, paso 4.vi.

MS: 637,5.

5.ii. ácido 8-[(2S,4S)-1-ter-butoxicarbonil-4-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Este compuesto fue obtenido como un polvo blanco con un 94% de producto, a [partir del intermedio 5.i (3,00 g) y LiOH (593 mg) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, paso 4.vii.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,04 (6H, s); 0,85 (9H, s); 1,03-1,26 (4H, m); 1,38 (9H, s); 1,82-1,97 (1H, m); 2,17-2,38 (2H, m); 2,82-3,05 (1H, m); 3,55-3,74 (3H, m); 4,01-4,38 (4H, m); 7,99-8,11 (1H, m); 8,78 (1H, s); 14,50 (1H, s).

5.iii. bencil éster de ácido 8-[(2S,4S)-1-ter-butoxicarbonil-4-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Este compuesto fue obtenido como una espuma blanca con un 84% de producto partiendo del intermedio 5.ii (2,68 g), K₂CO₃ (913 mg) y BnBr (0,58 mL) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, paso.viii.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,04 (6H, s); 0,85 (9H, s); 0,98-1,14 (4H, m); 1,38 (9H, s); 1,82-1,97 (1H, m); 2,14-2,41 (2H, m); 2,82-3,05 (1H, m); 3,55-3,73 (3H, m); 3,93-4,35 (4H, m); 5,31 (2H, s); 7,28-7,44 (3H, m); 7,46-7,54 (2H, m); 7,83-7,94 (1H, m); 8,54 (1H, s).

MS: 699,2.

5 *5.iv bencil éster de ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un sólido blanco con un 78% de producto a partir del intermedio 5.iii (2,11 g), TFA (9,27 mL), DIPEA (1,04 mL) y NaHCO₃ (508 mg) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, paso 4.ix.

10 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,84-1,14 (4H, m); 1,19-1,35 (1H, m); 2,09-2,22 (1H, m); 2,41-2,57 (1H, m, traslapado con señal DMSO); 3,13 (1H, dt, J = 3 y J = 10); 3,33-3,56 (3H, m); 3,56-3,70 (1H, m); 3,96-4,11 (2H, m); 4,60 (1H, dd, J = 3 y J = 10); 4,71 (1H, t, J = 5); 5,26 (2H, s); 7,30-7,52 (6H, m); 8,45 (1H, s).

MS: 465,0.

15 *5.v. bencil éster de ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como sólido blanco con un 38% de producto, a partir del intermedio 5.iv (71 mg), intermedio 4.xi (50 mg), PPh₃ (58 mg) y DIAD (0,044 mL), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, paso 4.xii.

20 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,04 (6H, s); 0,79 (9H, s); 0,86-1,10 (4H, m); 1,34-1,48 (1H, m); 2,24-2,39 (1H, m); 2,77-2,93 (1H, m); 3,23 (1H, dt, J = 3 y J = 10); 3,44 (1H, t, J = 10); 3,61-3,80 (3H, m); 3,85 (1H, dd, J = 3 y J = 12); 3,99-4,22 (5H, m); 4,64 (1H, dd, J = 4 y J = 11); 4,70-4,79 (1H, m); 5,26 (2H, s); 7,18-7,25 (2H, m); 7,27-7,51 (6H, m); 7,54-7,61 (1H, m); 8,46 (1H, s).

MS: 788,5.

25 *5.vi. bencil éster de ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como sólido amarillo con un 76% de producto a partir del intermedio 5.v (40 mg) y TFA (0,19 mL) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, paso 4.xiii.

30 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,87-1,12 (4H, m); 1,36-1,51 (1H, m); 2,25-2,39 (1H, m); 2,80-2,94 (1H, m); 3,25 (1H, dt, J = 2 y J = 10); 3,46 (1H, t, J = 10); 3,51-3,60 (1H, m); 3,62-3,75 (2H, m); 3,79 (1H, dd, J = 6 y J = 9); 3,99-4,23 (5H, m); 4,60-4,74 (2H, m); 5,16-5,22 (1H, m); 5,26 (2H, s); 7,19-7,27 (2H, m); 7,27-7,53 (6H, m); 7,59 (1H, dd, J = 2 y J = 13); 8,46 (1H, s).

MS: 674,1.

35 *5.vii. ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado con un 79% de producto como un sólido amarillo por hidrogenación del intermedio 5.vi (20 mg) sobre Pd/C al 10% (2 mg) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso 1.xiv. El producto crudo fue agitado en EA (5 mL) en vez de DCM.

40 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,96-1,19 (4H, m); 1,37-1,52 (1H, m); 2,25-2,39 (1H, m); 2,81-2,96 (1H, m); 3,39 (1H, dt, J = 3 y J = 10); 3,50 (1H, t, J = 10); 3,50-3,80 (3H, m); 3,80 (1H, dd, J = 6 y J = 9); 4,05 (1H, t, J = 9); 4,11-4,28 (4H, m); 4,60-4,74 (1H, m); 4,72 (1H, dd, J = 3 y J = 10); 5,16-5,25 (1H, m); 7,19-7,30 (2H, m); 7,55-7,63 (2H, m); 8,61 (1H, s); 15,20 (1H, s).

MS: 584,4.

Ejemplo 6: ácido (6aS,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroxi-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:

6.i. ter-butil éster de 2-(2S,4R)-4-hidroxi-piperidin-1,2-dicarboxílico:

45 Una solución de (1S,5R)-2-[(R)-2-feniletil]-6-oxa-2-azabicyclo [3.2.1]octan-7-ona (13,36 g; preparado de acuerdo a Gillard et al., *J. Org. Chem.* (1996), 61, 2226-2231) en MeOH/dioxano (2:1; 110 mL) fue tratado con HCl 1,25M en MeOH (50 mL) e hidrogenado sobre Pd(OH)₂/C (6 g) al 10% durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador fue filtrado y el filtrado fue concentrado al vacío. El residuo fue suspendido en DCM (200 mL), tratado con TEA (9,88 mL) y agitado a temperatura ambiente por 15 min. La solución fue tratada con di-ter-butil dicarbonato (13,41 g) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El residuo obtenido después del

50

procesamiento (DCM) fue purificado por cromatografía (Hex/EA 1:1) para dar 8,61 g (65% de rendimiento) de un aceite incoloro.

^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,37 (9H, s, ancho); 1,44-1,54 (2H, m); 1,77 (1H, dd, $J = 14$ y $J = 7$); 2,16 (1H, d, $J = 13$); 3,19-3,35 (1H, m); 3,60 (4H, s); 3,87-3,88 (1H, m); 4,45-4,50 (1H, m); 4,58 (1H, d, $J = 2$).

5 MS: 260,3.

6.ii. *ter-butil éster de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico:*

Una solución del intermedio 6.i (8,61 g) en EtOH (400 mL) fue tratada con NaBH_4 (6,28 g) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue tratada por 20 h y fue permitido que se entibiara a temperatura ambiente durante ese tiempo. La reacción fue amortiguada con NaOH ac. 1M (35 mL) y la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo obtenido después del procesamiento (EA) fue purificado por cromatografía (Hex/EA 1:1) para dar 6,70 g (87% de rendimiento) de un aceite incoloro.

^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 1,38 (9H, s); 1,48-1,52 (2H, m); 1,60-1,66 (2H, m); 3,03-3,13 (1H, m); 3,50-3,56 (1H, m); 3,61-3,69 (2H, m); 3,87-3,90 (1H, m); 3,98-4,02 (1H, m); 4,57-4,61 (1H, t, $J = 6$); 4,76 (1H, d, $J = 3$).

MS: 232,4.

15 6.iii. *ter-butil éster de ácido (2S,4R)-2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico:*

Una solución del intermedio 6.ii (11,75 g) en piridina (60 mL) fue tratada gota a gota con una solución de TBDMSCI (8,04 g) en piridina (17,5 mL) a 0°C . La mezcla de reacción fue agitada durante la noche y se permitió que se entibiara a temperatura ambiente durante ese tiempo. El residuo obtenido después del procesamiento (EA) fue purificado por cromatografía (Hex/EA 9:1 a 8:2) para dar 17,94 g (100% de rendimiento) de un sólido incoloro.

20 ^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 0,00 (6H, 2s, rotámeros); 0,84 (9H, s); 1,36 (9H, s); 1,45-1,67 (4H, m); 2,98-3,07 (1H, m); 3,61-3,72 (2H, m); 3,85-3,90 (2H, m); 4,00-4,09 (1H, m); 4,59 (1H, d, $J = 3$).

6.iv. *ter-butil éster de ácido (S)-2-(ter-butil-dimetil-silanil-oximetil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico:*

Una solución del intermedio 6.iii (17,94 g) en DCM (115 mL) fue enfriada a -8°C y fue tratada con DIPEA (26 mL). Una solución de un complejo de sulfuro de trióxido de piridina (18,4 g) en DMSO (63 mL) fue agregada gota a gota por 15 min. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C por 2 h y fue agitada con la adición de H_2O (70 mL). La capa acuosa fue extraída con $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hex}$ (1:1; 3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron concentradas al vacío. El residuo obtenido después del procesamiento ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hex}$ 1:1) fue secado para dar 15,69 g (88% de rendimiento) de un aceite amarillo.

30 ^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 0,00 (6H, 2s, rotamers); 0,82 (9H, s); 1,41 (9H, s); 2,21-2,42 (3H, m); 2,63 (1H, dd, $J = 15$ y $J = 7$); 3,42 (1H, s, ancho); 3,57 (1H, dd, $J = 10$ y $J = 5$); 3,66 (1H, dd, $J = 10$ y $J = 5$); 3,91-3,99 (1H, m); 4,30 (1H, s, ancho).

6.v. *ter-butil éster de ácido (S)-2-(ter-butil-dimetil-silanil-oximetil)-4-metilen-piperidin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un aceite Amarillo con un 92% de producto a partir del intermedio 6.iv (15,69 g), *t*-BuOK (12,80 g) y bromuro de metil trifenilfosfonio (40,80 g), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, paso 4.ii. El residuo fue purificado por cromatografía (Hex/EA 9:1 a 8:2).

35 ^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 0,01 (6H, s); 0,84 (9H, s); 1,38 (9H, s); 1,98-2,30 (4H, m); 2,67-2,76 (1H, m); 3,45 (1H, dd, $J = 10$ y $J = 7$); 3,51 (1H, dd, $J = 10$ y $J = 7$); 3,91-3,97 (1H, m); 4,18 (1H, s, ancho); 4,70 (1H, s); 4,80 (1H, s).

6.vi. *clorhidrato de ((S)-4-metilen-piperidin-2-il)-metanol:*

40 Una solución de intermedio 6.v (7,57 g) en HCl 2M en MeOH (60 mL) fue agitada a 40°C por 4 h. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo fue sacado con EA (50 mL). La suspensión fue agitada por 1 h a temperatura ambiente y filtrada. Los cristales fueron recolectados y secados *al vacío* para dar 2,93 g (81% de rendimiento) de un sólido blanco.

^1H NMR (DMSO_{d6} ; δ ppm): 2,27-2,48 (4H, m); 2,80-2,89 (1H, td, $J = 12$ y $J = 5$); 3,04-3,13 (1H, m); 3,27-3,34 (1H, m); 3,57-3,70 (2H, m); 4,90 (2H, s); 5,48-5,51 (1H, t, $J = 5$); 9,25 (2H, s, ancho).

45 6.vii. *((S)-1-bencil-4-metilen-piperidin-2-il)-metanol:*

Una solución del intermedio 6.vi (2,93 g) en DMF (35 mL) fue tratada con K_2CO_3 (3,70 g) y BnBr (2,15 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 5 h y concentrada al vacío. El residuo obtenido después del procesamiento (EA) fue purificado por cromatografía (Hex/EA 1:1) para dar 3,56 g (92% de rendimiento) de un aceite café.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,99-2,23 (4H, m); 2,31 (1H, dd, J = 13 y J = 4); 2,40-2,55 (1H, m); 2,65-2,73 (1H, m); 3,39-3,50 (2H, m); 3,58-3,65 (1H, m); 3,99 (1H, d, J = 14); 4,46 (1H, t, J = 5); 4,66 (2H, d, J = 3); 7,19-7,45 (5H, m).

6.viii. *etil éster de ácido 8-((S)-1-bencil-4-metilen-piperidin-2-ilmetoxi)-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:*

5 Una solución de intermedio 6.vii (1,00 g), intermedio 1.iv (1,24 g) y PPh₃ (1,37 g) en THF (16 mL) fue tratada gota a gota durante 2 h con DIAD (1,1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue posteriormente agitada por 16 h y concentrada al vacío. El residuo fue agitado en EA (10 mL) a 0°C por 1 h y filtrado. El filtrado fue concentrado, disuelto en agua/MeOH (2:1; 20 mL) y extraído con Hex/tolueno (2:1; 3x 10 mL). Las capas orgánicas fueron trabajadas y el residuo fue purificado por cromatografía (Hex/EA 9:1 a 1:1) para dar 1,57 g (77% de rendimiento) de un aceite amarillo.

10 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm, contenía trazas de un producto colateral desconocido): 0,92-1,00 (4H, m); 1,23-1,28 (3H, m); 2,02-2,52 (5H, m); 2,55-2,83 (1H, m); 3,02-3,09 (1H, m); 3,43-3,63 (1H, m); 3,90-3,94 (1H, d, J = 13); 4,00-4,08 (1H, m); 4,16-4,24 (3H, m); 4,32-4,41 (1H, m); 4,70-4,81 (2H, d, J = 16); 7,13-7,30 (5H, m); 7,69-7,83 (1H, m); 8,40-8,47 (1H, s).

15 MS: 508,9.

6.ix. *etil éster de ácido 8-((2S,4RS)-1-bencil-4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidin-2-ilmetoxi)-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:*

20 Este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo con un 59% de producto, partiendo del intermedio 6.viii (1,57 g) y AD-mix α (4,33 g), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.viii. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 8 días.

MS: 543,3.

6.x. *etil éster de ácido (6aS,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

25 Una solución del intermedio 6.ix (993 mg) en THF/MeOH (8:2; 100 mL) fue hidrogenada sobre Pd(OH)₂/C (80 mg) al 10% durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃ (310,0 mg) sólido, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min y concentrada al vacío. El residuo fue sacado con DCM/MeOH (9:1; 20 mL), la suspensión agitada a temperatura ambiente por 30 min y filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo purificado por cromatografía (DCM/MeOH 95:5 a 9:1) para dar 412 mg (52% de rendimiento) de un sólido amarillo.

30 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,92-1,06 (4H, m); 1,24 (3H, 2t, 2 d diastereoisómeros, J = 7); 1,35-2,01 (4H, m); 3,07-3,53 (3H, m); 3,60-4,09 (3H, m); 4,09-4,35 (4H, m); 4,38 (1H, s, ancho); 4,64 (1H, 2t, J = 6, 2 diastereoisómeros); 7,37-7,43 (1H, 2d, 2 diastereoisomers); 8,37-8,41 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros).

MS: 433,4.

35 6.xi. *ácido (6aS,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 66% de producto, partiendo del intermedio 6.x (412 mg) e hidróxido de litio monohidrato (180 mg), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.vi.

40 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,05-1,98 (8H, m); 3,14-3,44 (3H, m); 3,57-3,80 (1H, m); 3,98-4,23 (3H, m); 4,31-4,38 (1H, m); 4,42-4,43 (1H, 2s, 2 diastereómeros); 4,62-4,68 (1H, 2t, J = 6, 2 diastereómeros); 7,52-7,58 (1H, 2d, 2 diastereómeros); 8,58-8,62 (1H, 2s, 2 diastereómeros); 15,00-15,10 (1H, 2s, , ancho, 2 diastereómeros);

MS: 405,2.

6.xii. *bencil éster de ácido (6aS,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

45 Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 54% de producto, partiendo del intermedio 6.xi (245 mg), K₂CO₃ (126 mg) y BnBr (0,11 mL), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.vii. El producto crudo no fue cristalizado, pero fue purificado por cromatografía (DCM/MeOH 95:5 a 9:1).

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,9-1,97 (8H, m); 3,07-3,38 (2H, m); 3,42-3,73 (1H, m); 3,92-4,09 (2H, m); 4,17-4,34 (2H, m); 4,38 (1H, s); 4,57 (1H, s); 4,61-4,69 (1H, m); 5,24 (2H, s); 7,28-7,60 (6H, m); 8,43-8,46 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros).

50 MS: 495,4.

6.xiii. *bencil éster de ácido (6aS,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metanosulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

5 Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 90% de producto, partiendo del intermedio 6.xii (163 mg), TEA (0,092 mL) y anhídrido metanosulfónico (70 mg), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, paso 3.ix El producto no fue cristalizado del DCM pero se usó crudo en el paso siguiente.

MS: 573,0.

6.xiv. *bencil éster de ácido (6aS,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoxi-metil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

10 Este compuesto fue obtenido como una espuma amarilla con un 56% de producto, comenzando del intermedio 6.xiii (169 mg), intermedio 1.xii (70 mg) y K₂CO₃ (61 mg), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.xiii. La mezcla de reacción fue agitada a 80°C por 22 h antes de la concentración y trabajo.

MS: 704,3.

6.xv. *ácido (6aS,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

15 Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 31% de producto por la hidrogenación del intermedio 6.xiv (117 mg) sobre Pd/C al 10% (20 mg) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.xiv. El producto crudo fue agitado con EtOH (5 mL) en vez de DCM.

20 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,01-1,18 (4H, m); 1,61-1,77 (3H, m); 1,97-2,16 (1H, m); 3,23-3,58 (3H, m); 3,61-3,84 (3H, m); 3,85-4,06 (2H, 2s, 2 diastereoisómeros); 3,98-4,07 (1H, m); 4,12-4,21 (2H, m); 4,34-4,42 (1H, m); 4,62-4,71 (1H, m); 4,96-5,01 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros); 5,13-5,20 (1H, 2t, J = 6, 2 diastereoisómeros); 7,15-7,26 (2H, m); 7,51-7,60 (2H, m); 8,58-8,62 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros); 15,00-15,10 (1H, 2s, amplia, 2 diastereoisómeros).

MS: 614,3.

Ejemplo 7: *ácido (6aR,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

25 *7.i. 1-ter-butil éster 2-metil éster de ácido (2R,4S)-4-hidroxi-piperidin-1,2-dicarboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 87% de producto por la hidrogenación de (1R,5S)-2-[(R)-2-feniletil]-6-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (31,09 g; preparado de acuerdo a Gillard et al., *J. Org. Chem.* (1996), 61, 2226-2231) sobre Pd(OH)₂/C al 10% (6 g) en HCl 5M en MeOH (31 mL), seguido por tratamiento con TEA (21 mL) y di-ter-butil dicarbonato (35,55 g), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.i.

30 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,36 (9H, s); 1,46-1,58 (2H, m); 1,76 (1H, dd, J = 14 y J = 7); 2,14 (1H, d, J = 13); 3,12-3,38 (1H, m); 3,58 (4H, s); 3,83-3,89 (1H, m); 4,46 (1H, s, ancho); 4,54 (1H, d, J = 2).

7.ii. ter-butil éster del ácido (2R,4S)-4-hidroxi-2-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico:

35 Este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo con un 86% de producto, partiendo del intermedio 7.i (7,71 g) y NaBH₄ (5,62 g), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.ii. El producto no fue purificado por cromatografía, pero fue usado como material crudo el paso siguiente previo acondicionamiento (EA).

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,37 (9H, s); 1,44-1,51 (2H, m); 1,55-1,68 (2H, m); 3,02-3,13 (1H, m); 3,46-3,55 (1H, m); 3,58-3,69 (2H, m); 3,83-3,91 (1H, m); 3,93-4,01 (1H, m); 4,56 (1H, t, J = 5); 4,73 (1H, d, J = 3).

7.iii. ter-butil éster de ácido (2R,4S)-2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico:

40 Este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo con un 84% de producto, partiendo del intermedio 7.ii (33,23 g) y TBDMSCl (23,82 g), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.iii.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,00 (6H, s); 0,83 (9H, s); 1,36 (9H, s); 1,45-1,49 (2H, m); 1,54-1,61 (2H, m); 3,00 (1H, m); 3,60-3,66 (2H, m); 3,85-3,92 (2H, m); 4,03 (1H, m); 4,60 (1H, d, J = 3).

7.iv. ter-butil éster de ácido (R)-2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico:

45 Este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo con un 98% de producto, partiendo del intermedio 7.iii (41,81 g), DIPEA (60 mL), un complejo de piridina y trióxido de azufre (43 g) y DMSO (148 mL), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.iv.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,01 (6H, s); 0,84 (9H, s); 1,41 (9H, s); 2,28-2,38 (3H, m); 2,64 (1H, dd, J = 15 y J = 7); 3,40 (1H, s, ancho); 3,58 (1H, dd, J = 10 y J = 5); 3,66 (1H, dd, J = 10 y J = 5); 3,95 (1H, s, ancho); 4,30 (1H, s, ancho).

MS: 344,0.

5 *7.v. ter-butil éster de ácido (R)-2-(ter-butil-dimetil-silanil-oximetil)-4-metilen-piperidin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo con un 94% de producto, partiendo del intermedio 7.iv (40,54 g), *t*-BuOK (33,10 g) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (105,38 g), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, paso 4.ii. El producto no fue purificado por cromatografía, pero fue usado como material crudo el paso siguiente.

10 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,00 (6H, s); 0,83 (9H, s); 1,37 (9H, s); 1,96-2,25 (4H, m); 2,67-2,76 (1H, m); 3,45 (1H, dd, J = 10 y J = 7); 3,51 (1H, dd, J = 10 y J = 7); 3,91-3,97 (1H, m); 4,20 (1H, s, ancho); 4,70 (1H, s); 4,80 (1H, s).

MS: 342,1.

7.vi. clorhidrato de ((R)-4-metilen-piperidin-2-il)-metanol:

Este compuesto fue obtenido como un sólido blanco con un 100% de producto, partiendo del intermedio 7.v (37,91 g) y HCl 5M en MeOH (120 mL), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.vi.

15 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 2,22-2,43 (4H, m); 2,72-2,73 (1H, m); 3,05 (1H, m); 3,25-3,29 (1H, m); 3,43-3,66 (2H, m); 4,87 (2H, s); 5,44 (1H, s, ancho); 9,27 (2H, s, ancho).

7.vii. ((R)-1-bencil-4-metilen-piperidin-2-il)-metanol:

Este compuesto fue obtenido como un sólido café con un 46% de producto, partiendo del intermedio 7.vi (13,38 g), K₂CO₃ (22 g) y BnBr (12,60 mL), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.vii.

20 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,95-2,23 (4H, m); 2,30 (1H, dd, J = 13 y J = 4); 2,40-2,55 (1H, m); 2,60-2,70 (1H, m); 3,37-3,49 (2H, m); 3,56-3,63 (1H, m); 3,97 (1H, d, J = 14); 4,42 (1H, t, J = 5); 4,64 (2H, d, J = 3); 7,16-7,33 (5H, m).

7.viii. etil éster de ácido 8-((R)-1-bencil-4-metilen-piperidin-2-ilmetoxi)-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

25 Este compuesto fue obtenido como un aceite amarillo con un 90% de producto, partiendo del intermedio 7.vii (1,00 g), intermedio 1.iv (1,24 g), PPh₃ (1,38 g) y DIAD (1,1 mL), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.viii.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm; contuvo trazas de un compuesto colateral desconocido): 0,90-1,02 (4H, m); 1,26 (3H, t, J = 7); 2,02-2,12 (1H, m); 2,15-2,52 (4H, m); 2,61-2,73 (1H, m); 3,05 (1H, m); 3,61 (1H, d, J = 14); 3,92 (1H, d, J = 14); 4,00-4,09 (1H, m); 4,14-4,27 (3H, m); 4,34 (1H, dd, J = 9 y J = 4); 4,72 (2H, d, J = 15); 7,12-7,30 (5H, m); 7,80 (1H, dd, J = 10 y J = 9); 8,47 (1H, s)

30 MS: 509,0.

7.ix. etil éster de ácido 8-((R)-1-bencil-4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidin-2-ilmetoxi)-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Este compuesto fue obtenido como una espuma beige con un 58% de rendimiento, partiendo del intermedio 7.viii (1,84 g) y AD-mix α (5,06 g), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.ix.

35 MS: 543,3.

7.x. etil éster de ácido (6aR,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:

Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 45% de producto, por la hidrogenación del intermedio 7.ix (1,13 g) sobre Pd(OH)₂/C al 10% (80 mg), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.x.

40 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,89-1,11 (4H, m); 1,25 (3H, 2t, 2 diastereoisómeros, J = 7); 1,32-2,01 (4H, m); 3,07-3,53 (3H, m); 3,61-4,09 (3H, m); 4,12-4,35 (4H, m); 4,38 (1H, s, ancho); 4,64 (1H, 2t, J = 6, 2 diastereoisómeros); 7,37-7,42 (1H, 2d, 2 diastereoisómeros); 8,37-8,40 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros).

MS: 433,4.

45 *7.xi. ácido (6aR,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 55% de rendimiento, partiendo del intermedio 7.x (410 mg) e hidróxido de litio monohidrato (120 mg), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.vi.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,01-2,02 (8H, m); 3,14-3,44 (3H, m); 3,55-3,81 (1H, m); 3,96-4,23 (3H, m); 4,31-4,38 (1H, m); 4,42-4,43 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros); 4,62-4,68 (1H, 2t, J = 6; 2 diastereoisomers); 7,52-7,58 (1H, 2d, 2 diastereoisómeros); 8,58-8,62 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros); 15,0-15,1 (1H, s, ancho).

MS: 405,1.

7.xii. *bencil éster de ácido (6aR,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 96% de producto, partiendo del intermedio 7.xi (185 mg), K₂CO₃ (95 mg) y BnBr (0,082 mL), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, paso 6.xii.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,89-1,99 (8H, m); 3,10-3,39 (2H, m); 3,42-3,73 (1H, m); 3,91-4,07 (2H, m); 4,17-4,34 (2H, m); 4,38 (1H, s); 4,57 (1H, s); 4,61-4,68 (1H, m); 5,23 (2H, s); 7,28-7,60 (6H, m); 8,43-8,46 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros).

MS: 495,2.

15 7.xiii. *bencil éster de ácido (6aR,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metanosulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un sólido café con un 83% de producto, partiendo del intermedio 7.xii (217 mg), TEA (0,13 mL) y anhídrido metanosulfónico (93 mg), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, paso 3.ix El producto no fue cristalizado de DCM pero usado crudo en el paso siguiente.

20 MS: 573,2.

7.xiv. *bencil éster de ácido (6aR,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoxi-metil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

25 Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 56% de rendimiento, partiendo del intermedio 7.xiii (209 mg), intermedio 1.xii (87 mg) y K₂CO₃ (76 mg), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.xiii. La mezcla de reacción fue agitada a 80°C por 22 h antes de procesar y concentrar.

MS: 704,4.

7.xv. *ácido (6aR,8RS)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico:*

30 Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo con un 28% de rendimiento por hidrogenación del intermedio 7.xiv (143 mg) sobre Pd/C al 10% (25 mg) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 1.xiv. El producto crudo fue agitado con EtOH (10 mL) en vez de DCM.

35 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,99-1,24 (4H, m); 1,58-1,90 (3H, m); 1,96-2,19 (1H, m); 3,24-3,59 (3H, m); 3,60-3,82 (3H, m); 3,83-4,09 (2H, 2s, 2 diastereoisómeros); 3,97-4,09 (1H, m); 4,09-4,32 (2H, m); 4,34-4,42 (1H, m); 4,60-4,73 (1H, m); 4,93-5,04 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros); 5,12-5,22 (1H, m); 7,15-7,26 (2H, m); 7,50-7,64 (2H, m); 8,55-8,66 (1H, 2s, 2 diastereoisómeros); 15,0-15,1 (1H, 2s, ancho, 2 diastereoisómeros).

MS: 614,3.

Ejemplo 8: ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-fosfonoxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:

40 8.i. *bencil éstersilil de bencil éster de ácido (13S,16S)-16-[4-[(R)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil]-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:*

45 Se agregó imidazol (75 mg) y TBDMSCl (181 mg) a una solución de intermedio 1.xiii. (689 mg) en DMF (6 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 4 h el solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo procesado (DCM) y purificado por cromatografía (DCM/MeOH; 97,5: 2,5), para dar 445 mg (55% de rendimiento) de un polvo blanco.

MS: 804,3.

8.ii. *bencil éster de ácido (13S,16S)-16-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-16-{4-[(R)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diazaciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:*

5 Una suspensión de intermedio 8.i (455 mg) y 4,5-dicianoimidazol (120 mg) en DCM (3 mL) fue tratada con dibencil *N,N*-diisopropil-fosforamidita (335 µl). La mezcla de reacción, luego de ser agitada por 1 h a temperatura ambiente, fue tratada con hidróperóxido de *ter*-butilo (163 □) por una hora adicional. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida, el procesamiento (DCM) y purificación por cromatografía (DCM/MeOH; 95:5), 459 mg (77% de rendimiento) de un polvo amarillo fueron aislados.

MS: 1064,4.

10 8.iii. *bencil éster de ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoxi-metil]-4-oxo-16-fosfonoxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:*

15 Una suspensión de intermedio 8.ii (80 mg) en AcOH (1 mL) fue tratada con HBr (33% en AcOH; 1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 4h, se evaporó el solvente bajo presión reducida y el solvente fue tratado con agua (4 mL). El sólido resultante fue recolectado por filtración y tratado, después de secar, con éter, para dar 54 mg (93% de rendimiento) de un polvo amarillo.

MS: 680,4 y 770,3.

8.iv. *ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-fosfonoxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:*

20 Una solución de intermedio 8.iii en dioxano/MeOH/agua (1:1:1; 1,5 mL) fue tratada con acetato de sodio (9 mg) e hidrogenado sobre Pd/C al 10% (5 mg) a temperatura ambiente. El catalizador fue filtrado, removido y lavado con agua. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida hasta 1 mL y tratado con HCl 1N (1 mL). Después de filtrar, 29 mg de un sólido fueron recolectados, los cuales fueron separados con 2 mL de MeOH. Se agregó K₂CO₃ y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. Se evaporó MeOH (a 23°C), y el sólido recolectado, removido con 2 mL de agua. Se agregó HCl 1M hasta alcanzar pH 0,5. El precipitado así obtenido fue recolectado por filtración y secado bajo HV para dar 23 mg (58% de rendimiento) de un sólido amarillo.

25 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,99-1,15 (4H, m); 2,24-2,46 (2H, m); 2,54-2,71 (2H, m); 3,51-3,56 (3H, m); 3,72-3,83 (3H, m); 4,04 (1H, t, J = 9); 4,17 (2H, d, J = 4); 4,23 (1H, m); 4,45 (2H, s); 4,62-4,71 (2H, m); 5,18 (1H, m); 7,22 (2H, m); 7,58 (1H, d, J = 13); 7,59 (1H, dd, J = 2 y J = 13,8); 8,61 (1H, s).

30 MS: 680,3.

Ejemplo 9: *ácido (13S,16S)-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:*

35 Una solución de intermedio 1.xiv (200 mg) en DMA (10 mL) fue hidrogenada sobre Pd/C al 10% (60 mg) por 16 h a 80°C. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, removida con DCM/MeOH 90:10 (25 mL) y agitada a temperatura ambiente por 30 min. El catalizador fue filtrado y removido, y el filtrado concentrado al vacío. El residuo fue removido con EA (5 mL), agitado a temperatura ambiente por 16 h y filtrado. Los cristales fueron recolectados y secados al vacío para dar 136 mg (73% de rendimiento) de un sólido beige.

40 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 1,80-1,92 (1H, m); 2,39-2,54 (1H, m); 3,48-3,82 (5H, m); 3,89 (1H, t, J = 10); 3,97-4,09 (1H, m); 4,04 (1H, t, J = 9); 4,11 (2H, s); 4,62-4,72 (2H, m); 5,17 (1H, t, J = 6); 5,38 (1H, s); 7,18-7,29 (2H, m); 7,50 (1H, d, J = 13); 7,58 (1H, dd, J = 2 y J = 14); 8,44 (1H, s); 12,75 (1H, ancho); 15,45 (1H, s).

MS: 560,4.

45 **Ejemplo 10:** *ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonoximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-fosfonoxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico y (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonoximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-hidroxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:*

50 10.i. *ácido (13S,16S)-16-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-16-{4-[(R)-5-(bis-benciloxi-fosforiloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico (10.i.a) y ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-(bis-benciloxi-fosforiloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico(10.i.b):*

Una suspensión del compuesto del ejemplo 1 (695 mg) en DCM (50 mL) y 4,5-dicianoimidazol (220 mg) fue tratada gota a gota con dibencil *N,N*-diisopropilfosforamidita (0,56 mL). La reacción fue agitada por 4 h a temperatura ambiente y luego tratada, a temperatura ambiente, con una solución de hidróperóxido *ter*-butilo en agua (0,177 mL) y

luego agitada por 2 h. La mezcla e reacción fue lavada con agua y salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada y el filtrado purificado por cromatografía (DCM/MeOH 95:5) dejando 822 mg (83% de rendimiento) de un aceite amarillo pálido que contiene principalmente el derivado difosforiloxi 10.1.a y trazas del derivado monofosforiloxi 10.i.b. Esta mezcla fue usada en el paso siguiente sin purificación posterior.

5 Compuesto 10.i.a:

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,99-1,20 (4H, m); 2,30 (1H, dd, J = 5 y J = 14); 2,60-2,77 (1H, m); 3,58 (1H, t, J = 10); 3,70-3,82 (2H, m); 4,06-4,32 (6H, m); 4,45-4,62 (3H, m); 4,78-5,09 (9H, m); 7,04-7,42 (22H, m); 7,49-7,61 (2H, m); 8,58 (1H, s)

MS: 1120,4.

10 Compuesto 10.i.b:

MS: 860,1.

15 *10.ii. ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonoximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-fosfonoxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico (10.ii.a) y ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonoximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-hidroxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico (10.ii.b):*

20 Una solución de los intermedios 10.i.a y 10.i.b (243 mg) en dioxano/MeOH/agua (3:6:2; 11 mL), fue hidrogenada a 8°C por 8 h sobre Pd(OH)₂ (10 mg) en presencia de acetato de sodio (46,4 mg). El catalizador fue filtrado y removido y el filtrado evaporado. El residuo fue removido con agua (7 mL) y tratado gota a gota con HCl 1N hasta la precipitación (pH 1). Los cristales resultantes fueron recolectados por filtración, lavados con agua y secados, para dar 100 mg (61% de rendimiento) de un polvo naranja que contiene el derivado difosforiloxi 10.ii.a y trazas de derivado 10.ii.b.

Compuesto 10.ii.a:

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,97-1,23 (4H, m); 2,20-2,45 (1H, m); 2,50-2,70 (1H, m); 3,70-3,84 (3H, m); 3,92-4,24 (6H, m); 4,44 (2H, s); 4,55-4,66 (1H, m); 4,79-4,92 (1H, m); 7,18-7,26 (2H, m); 7,57 (2H, d, J = 13); 8,60 (1H, s).

25 MS: 740,4.

Compuesto 10.ii.b:

MS: 680,4.

30 **Ejemplo 11:** clorhidrato de ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoxi-metil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:

11.i. bencil éster de ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((S)-2-ter-butoxicarbonil-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico:

35 Este compuesto fue obtenido como un sólido blanco (1100 mg; 86% de rendimiento), a partir del intermedio 1.xiii (1034 mg), Boc-L-Ala-OH (369 mg), EDC (373 mg) y DMAP (91 mg) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, paso 2.i.

MS: 861,1.

40 *11.ii. ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((S)-2-ter-butoxicarbonil-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoxi-metil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico:*

Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo (116 mg; 65% de rendimiento), partiendo del intermedio 11.i (200 mg) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, paso 2.ii.

45 ¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,99-1,12 (4H, m); 1,19 (3H, d, J = 7); 1,32 (9H, s); 1,87 (1H, dd, J = 4 y J = 14); 2,40-2,45 (1H, m); 3,62 (1H, dd, J = 6 y J = 12); 3,69-3,85 (3H, m); 3,95-4,25 (7H, m); 4,44 (1H, dd, J = 3 y J = 13); 4,58 (1H, dd, J = 2 y J = 9); 4,86-4,96 (1H, m); 5,37 (1H, s); 7,19-7,30 (3H, m); 7,56 (1H, dd, J = 3 y J = 14); 7,58 (1H, d, J = 13); 8,60 (1H, s).

MS: 771,3.

11.iii. clorhidrato de ácido (13*S*,16*S*)-16-{4-[(*R*)-5-((*S*)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluorofenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexa-hidro-12*H*-11-oxa-1,14-diazaciclopenta[*a*]fenantren-3-carboxílico:

5 Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo (96 mg; 95% de rendimiento) por tratamiento ácido (HCl 5*N*) del intermedio 11.ii (116 mg) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, paso 2.iii.

¹H NMR (DMSO_{d6}; δ ppm): 0,99-1,12 (m, 4 H); 1,36 (3H, d, J = 7); 1,87 (1H, dd, J = 4 y J = 14); 2,42 (1H,m); 3,62 (1H, dd, J = 6 y J = 12); 3,69-3,91 (3H, m); 4,05 (1H, dd, J = 3 y J = 11); 4,10-4,25 (5H, m), 4,31-4,38 (1H, m); 4,52-4,61 (2H, m); 4,91-5,00 (1H, m); 7,19-7,30 (2H, m); 7,56 (1H, dd, J = 3 y J = 14); 7,58 (1H, d, J = 13); 8,44 (2H, s amplia); 8,60 (1H, s).

10 MS: 671,2.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo in vitro

Procedimiento experimental:

15 Estos ensayos fueron llevados a cabo 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". La concentraciones inhibitorias mínimas (MICs; mg/l) fueron determinadas en cationes ajustados Mueller–Hinton Broth (BBL) por un método de micro-dilución siguiendo las directrices de NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility). El pH del medio de prueba fue 7,2–7,3.

20 *Resultados:*

Todos los ejemplos anteriores fueron probados contra varias bacterias Gram positivas y Gram negativas. Espectros antibacterianos típicos se indican en el cuadro que figura a continuación (MIC en mg/l).

Ejemplo No.	<i>S. aureus</i> A798	<i>S. Pneumoniae</i> 49619	<i>M. catarrhalis</i> A894
3	0,5	0,25	0,125
6	0,5	0,25	0,5

Además, los siguientes resultados han sido obtenidos para los compuestos del Ejemplo correspondientes a la I_D en *S. Pneumoniae* 49619 (MIC en mg/l):

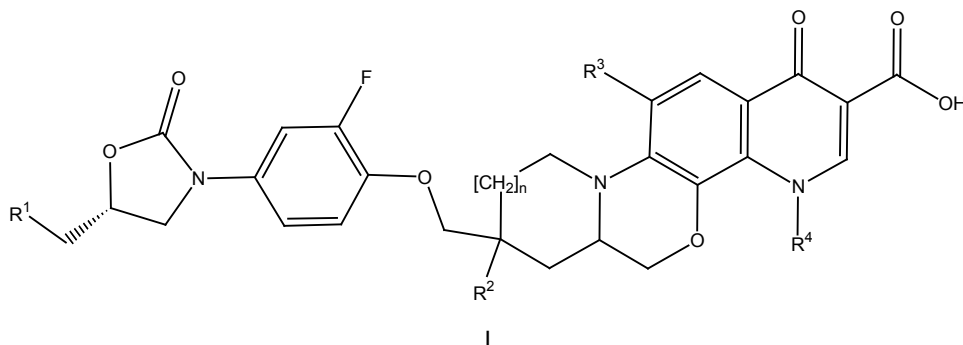
Ejemplo No.	<i>S. Pneumoniae</i> 49619	Ejemplo No.	<i>S. Pneumoniae</i> 49619
1	≤ 0,063	5	0,25
2	0,125	6	0,25
3	0,25	7	0,25
4	0,25	9	0,25

25 Además, en el entorno fisiológico (que comprende las fosfatasa y esterasa), compuestos de la fórmula I_{PDG} se convierte rápidamente en las correspondientes compuestos de fórmula I_D. En efecto:

- el compuesto del Ejemplo 8, en la presencia de fosfatasa humana alcalina, tiene un MIC de 0,25 mg/L contra *S. aureus* A798, mientras que el mismo compuesto tiene un MIC de 4 mg/L contra *S. aureus* A798 cuando el fosfato esta ausente; y
- 30 - el compuesto del Ejemplo 11, aun en la ausencia de suero humano, tiene un MIC ≤ 0,063 mg/L contra *S. Pneumoniae* 49619.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que,

R¹ representa OH, OPO₃H₂ u OCOR⁵;

R² representa H, OH u OPO₃H₂;

- 5 R³ representa H o halógeno;

R⁴ representa H, alquil (C₁-C₃) o cicloalquil;

R⁵ es el residuo un aminoácido natural, del enantiómero de un aminoácido natural, o de dimetilaminoglicina; y n es 0 o 1;

o una sal de dicho compuesto.

- 10 2. Un compuesto de fórmula I en conformidad con la reivindicación 1, en el que n es 0; o una sal de dicho compuesto.

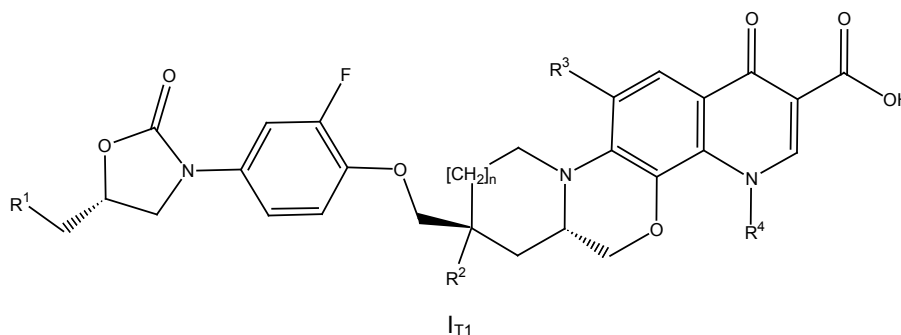
3. Un compuesto de fórmula I en conformidad con la reivindicación 1, en el que n es 1; o una sal de dicho compuesto.

- 15 4. Un compuesto de fórmula I en conformidad c en conformidad con la reivindicación 1, en el que R² representa H u OH, o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I en conformidad en conformidad con la reivindicación 1, en el que R³ es flúor, o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de fórmula I en conformidad en conformidad con la reivindicación 1, en el que R⁴ es cicloalquil, o una sal de dicho compuesto.

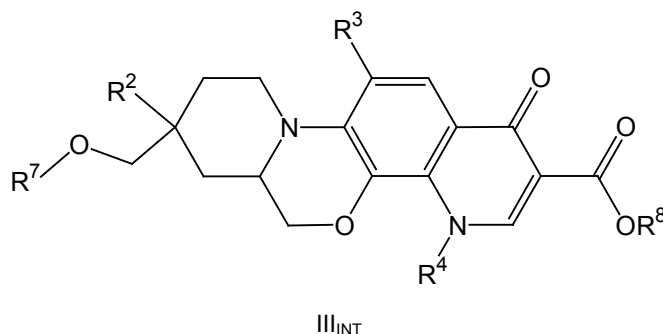
- 20 7. Un compuesto en conformidad con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula I_{T1}



en la que n es 0, R¹ representa OH, R² representa H u OH, R³ representa flúor y R⁴ representa cicloalquil; o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto en conformidad con la reivindicación 1, que es seleccionado de los siguientes:

- ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico;
- ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((R)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;
- 5 - ácido (13S,16S)-1-etil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico;
- ácido (13S,16R)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico;
- 10 - ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico;
- ácido (6aS,8R)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico;
- ácido (6aS,8S)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico;
- 15 - ácido (6aR,8R)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico;
- ácido (6aR,8S)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-8-hidroxi-1-oxo-1,4,6,6a,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10a-diaza-crisen-2-carboxílico;
- 20 - ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-fosfonoxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;
- ácido (13S,16S)-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta [a]fenantren-3-carboxílico;
- ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonoximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-fosfonoxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;
- 25 - ácido (13S,16S)-1-ciclopropil-7-fluoro-16-[2-fluoro-4-((R)-2-oxo-5-fosfonoximetil-oxazolidin-3-il)-fenoximetil]-4-oxo-16-hidroxi-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;
- ácido (13S,16S)-16-{4-[(R)-5-((S)-2-amino-propioniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-ciclopropil-7-fluoro-16-hidroxi-4-oxo-1,4,13,15,16,17-hexahidro-12H-11-oxa-1,14-diaza-ciclopenta[a]fenantren-3-carboxílico;
- o una sal de dicho compuesto.
- 30 9. Como medicamento, un compuesto de la fórmula I como está definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de la fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 35 11. Uso de un compuesto de la fórmula I tal como es definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas.
12. Un compuesto de fórmula I en conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas.
- 40 13. Un compuesto de la fórmula III_{INT},



en la que

R² representa H u OH,

R⁷ representa H o SO₂R⁹,

5 o también R² y R⁷ son tales que R² y OR⁷ forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo acetónuro.

o también R² y R⁷ son tales que R² y OR⁷ forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo epóxido (en otros términos, R² y R⁷ representan en conjunto un enlace),

R³ representa H o halógeno,

R⁴ representa H, alquil (C₁-C₃) o cicloalquil,

10 R⁸ representa H, alquil (C₁-C₅), alil, bencil, *p*-nitrobencil, *p*-metoxibencil, tri-alquil(C₁-C₅)silil o difenil- alquil(C₁-C₅)silil, y

R⁹ representa alquil(C₁-C₃), trifluorometil, fenil o toliil;

o una sal de dicho compuesto.

14. Un compuesto en conformidad con la reivindicación 13, que es seleccionado de los siguientes:

15 - etil éster de ácido (6*aS*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxiometil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

- etil éster de ácido (6*aS*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxiometil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

20 - ácido (6*aS*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxi-metil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

- ácido (6*aS*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxi-metil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

- ácido (6*aS*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxi-metil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

25 - bencil éster de ácido (6*aS*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxiometil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

- bencil éster de ácido (6*aS*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metanosulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

30 - bencil éster de ácido (6*aS*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metanosulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

- etil éster de ácido (6*aR*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxiometil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

- etil éster del ácido (6*aR*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxiometil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

35 - ácido (6*aR*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxi-metil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

- ácido (6*aR*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroxi-metil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

- bencil éster de ácido (6*aR*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

5 - bencil éster de ácido (6*aR*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-hidroximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

- bencil éster de ácido (6*aR*,8*R*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metanosulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico; y

10 - bencil éster de ácido (6*aR*,8*S*)-4-ciclopropil-11-fluoro-8-hidroxi-8-metanosulfoniloximetil-1-oxo-1,4,6,6*a*,7,8,9,10-octahidro-5-oxa-4,10*a*-diazacrisen-2-carboxílico;

o a una sal de dicho compuesto.