

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 398**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08861657 .8**
96 Fecha de presentación: **17.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2245028**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

54 Título: **Derivados 5-aminocicliimetil-oxazolidin-2-ona**

30 Prioridad:
18.12.2007 WO PCT/IB2007/055194
10.10.2008 WO PCT/IB2008/054170

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.
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:
HUBSCHWERLEN, Christian;
RUEEDI, Georg;
SURIVET, Jean-Philippe y
ZUMBRUNN ACKLIN, Cornelia

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 398 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 5-aminociclitmetil-oxazolidin-2-ona

La presente invención se refiere a derivados 5-aminociclitmetil-oxazolidin-2-ona, una composición farmacéutica que los contiene y el uso de estos compuestos en la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo infecciones bacterianas). Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles efectivos en contra de una diversidad de patógenos humanos y veterinarios incluyendo, entre otros, bacterias y micobacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram-positivas y Gram-negativas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva de selección sobre los microorganismos, la que ha producido mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerban el problema del desarrollo de resistencias mediante la creación de situaciones de crecimiento lento para los microbios patogénicos, por ejemplo en articulaciones artificiales, y mediante el apoyo de reservorios de huéspedes en el largo plazo, por ejemplo en pacientes inmuno-comprometidos.

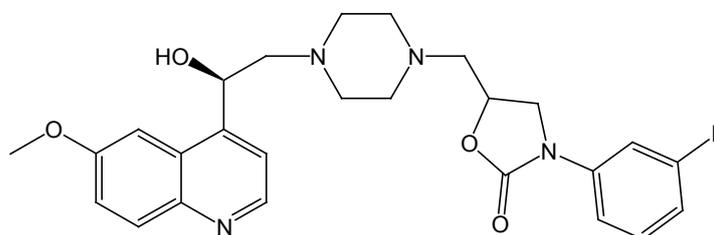
En las instalaciones hospitalarias, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, y *Pseudomonas aeruginosa*, principales fuentes de infecciones, se están haciendo resistentes a múltiples fármacos, y por lo tanto difíciles, cuando no imposibles, de tratar:

- *S. aureus* es resistente a β -lactamos, quinolonas y ahora incluso a la vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está haciendo resistente a los antibióticos penicilina o quinolona e incluso a las nuevas macrolidas;
- Los *enterococci* son resistentes a la quinolona y a la vancomicina y los antibióticos β -lactamo son ineficaces en contra de estas cepas;
- Las *enterobacteriaceae* son resistentes a la cefalosporina y a la quinolona;
- *P. aeruginosa* son resistentes a β -lactamo y a la quinolona.

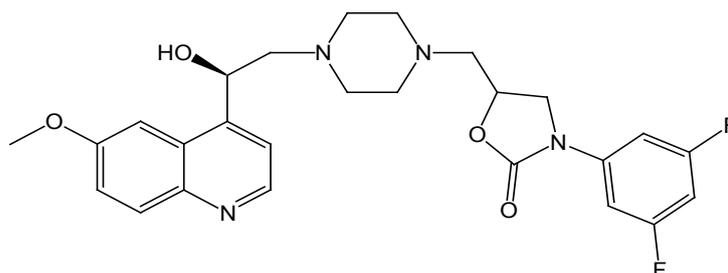
Además, la incidencia de cepas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos tales como las *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, crece de manera constante y nuevos organismos emergentes, tales como *Acinetobacter spp.*, que han sido seleccionados durante terapia con los antibióticos actualmente en uso, se están convirtiendo en un verdadero problema en las instalaciones hospitalarias. Por lo tanto, existe una alta necesidad médica por nuevos agentes antibacterianos que se superpongan a los bacilos Gram-negativos resistentes a múltiples fármacos, tales como *A. baumannii*, *E. coli* que produce ESBL y especies *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* (George H. Talbot y colaboradores *Clinical Infectious Diseases* (2006), 42, 657-68).

Adicionalmente, de manera creciente los microorganismos que están causando infecciones persistentes están siendo reconocidos como agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas severas, tales como úlceras pépticas o enfermedades del corazón.

El documento WO 02/50040 describe ciertos derivados piperazina como agentes antibacterianos, entre los cuales dos compuestos tienen las estructuras (A1) y (A2) tal como se muestra a continuación:

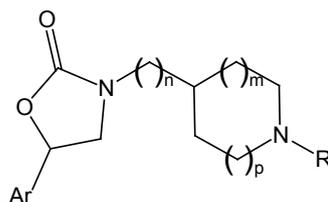


(A1)



(A2)

El documento WO 2004/032856 divulga inhibidores del receptor CCR8 de quimioquina que son de fórmula (A3)



(A3)

5

en la cual

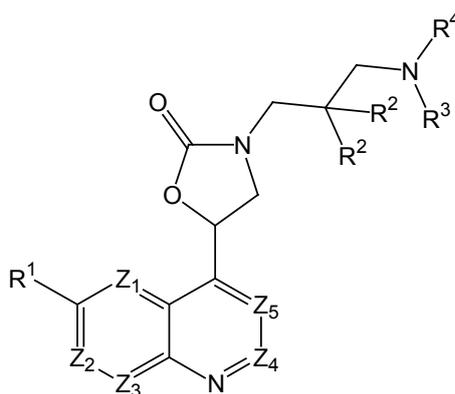
n es 0 ó 1; m es 0 ó 1; p es 1, 2 ó 3;

Ar es quinolinilo no sustituido, [1,5]naftiridinilo o piridinilo; o quinolinilo, [1,5]naftiridinilo o piridinilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre (de manera destacable) C₁-C₆ alcoxilo, halógeno y ciano; y

10 R es (de manera destacable) fenil alquilo menor no sustituido o sustituido, piridil alquilo menor no sustituido o sustituido, indolil alquilo menor no sustituido o sustituido, N-(alquilo menor) indolil alquilo menor no sustituido o sustituido, quinolinil alquilo menor no sustituido o sustituido, naftil alquilo menor no sustituido o sustituido, benzofuranil alquilo menor no sustituido o sustituido, benzotiofenil alquilo menor no sustituido o sustituido; en donde, cuando está sustituidos, un grupo es sustituido por uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₆ alcoxilo, C₁-C₆ alquilo, halógeno, ciano y trihalometilo.

15

Además, el documento WO 2004/050036 describe compuestos antibacterianos de fórmula (A4)



(A4)

en la cual

20 uno de Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ es N, uno es CR^{1a} y el resto son CH, o uno o dos de Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son de manera independiente CR^{1a} y el resto son CH;

R¹ y R^{1a} son de manera independiente (de manera destacable) hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alcoxilo o ciano;

cada R² es de manera independiente (de manera destacable) hidrógeno, OH o NH₂;

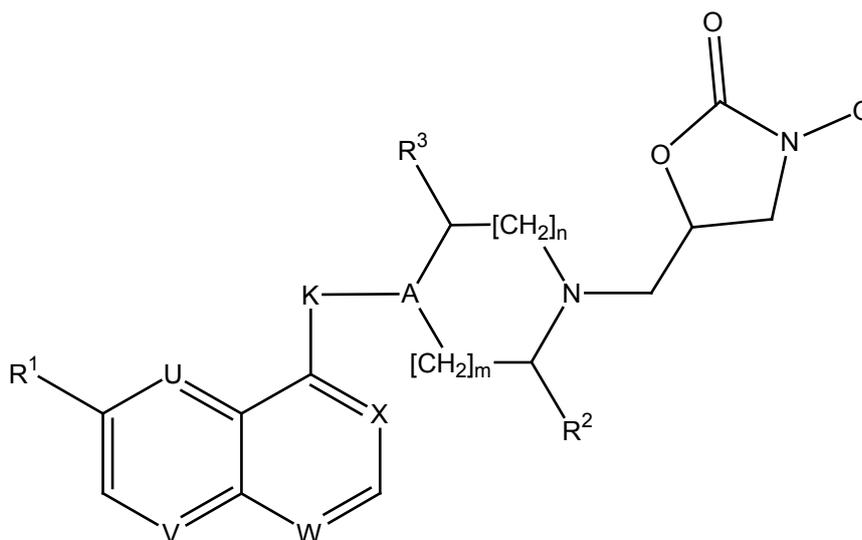
R³ es H o (C₁-C₆)alquilo no sustituido o sustituido;

R⁴ es un grupo -U-R⁵ en el cual U es CH₂, C=O o SO₂ y R⁵ es de manera destacable un sistema anular bicíclico heterocíclico tal como 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-ilo, 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo.

- 5 Ahora, el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que los compuestos de fórmula I, descritos a continuación, son agentes antibacterianos útiles.

A continuación, se presentan varias formas de realización de la invención:

i) En primer lugar la invención se refiere a compuestos de fórmula I



10

I

en la cual

uno o dos (y preferentemente dos) de U, V, W, y X representan N, el resto representan CH o, en el caso de X, puede también representar CR^a en el cual R^a es flúor;

R¹ representa alcoxilo, halógeno o ciano;

15 R² representa H, CH₂OH, CH₂N₃, CH₂NH₂, alquilcarbonilaminometilo o triazol-1-ilmetilo;

R³ representa H, o, cuando n es 1, R³ puede también representar OH, NH₂, NHCOR⁶ o triazol-1-ilo; A representa CR⁴;

K representa O, NH, OCH₂, NHCO, NHCH₂, CH₂NH, CH₂CH₂, CH=CH, CHOCHCHOH o CHR⁵;

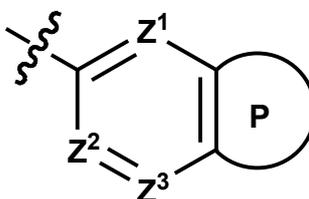
20 R⁴ representa H o junto con R⁵ forma un enlace, o también R⁴ puede representar OH cuando K no es O, NH, OCH₂ o NHCO;

R⁵ representa OH o en conjunto con R⁴ forma un enlace;

R⁶ representa alquilo;

m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1; y

G representa el grupo



25

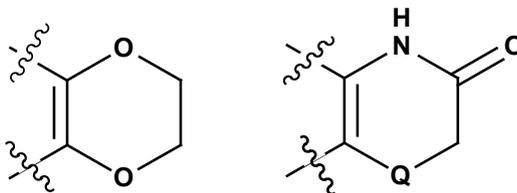
4

en el cual Z^1 representa N, Z^2 representa CH, y Z^3 representa CH; o

Z^1 representa CH, Z^2 representa N, y Z^3 representa CH o N; o

Z^1 representa CH, Z^2 representa CH, y Z^3 representa CH o N;

y el anillo P es seleccionado de entre los siguientes:



5

en los que Q es O o S;

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

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un enlace doble pueden estar presentes en la configuración Z- o E- salvo que se indique de otra manera. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas de una manera conocida por las personas experimentadas en la técnica.

10

La configuración relativa de los estereoisómeros (xR^*, yR^*), x e y siendo enteros, es denotada como se resume en el siguiente ejemplo: 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-4-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona denomina 6-((R)-5-[(3R,4R)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-4-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona, o 6-((R)-5-[(3S,4S)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-4-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona, o mezclas de estos dos estereoisómeros.

15

Los siguientes párrafos proveen definiciones de las diversas fracciones químicas de los compuestos de acuerdo con la invención y están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a través de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, salvo que otra definición presentada de manera expresa provea un sentido más amplio o más restrictivo:

20

❖ El término "alquilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y tert-butilo. El término "(C₁-C_x)alquil" (x siendo un entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.

25

❖ El término "alcoxilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo y tert-butoxilo. El término "(C₁-C_x)alcoxilo" se refiere a un grupo alcoxilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.

30

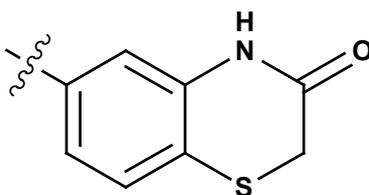
❖ El término "halógeno" se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, preferentemente a fluoruro o cloruro.

35

❖ El término "alquilcarbonilaminometilo" se refiere a un grupo metilo en el cual un hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alquilcarbonilamino en el cual el alquilo es un alquilo tal como se lo define previamente. Los ejemplos representativos de los grupos alquilcarbonilaminometilo incluyen, pero no están limitados a, metilaminocarbonilmetilo y etilaminocarbonilmetilo (especialmente metilaminocarbonilmetilo).

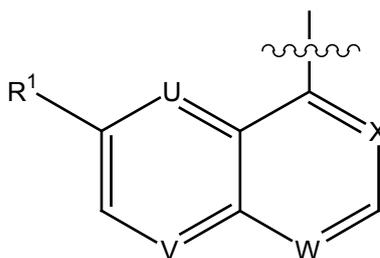
40

En este texto, un enlace interrumpido por una línea ondulante muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación

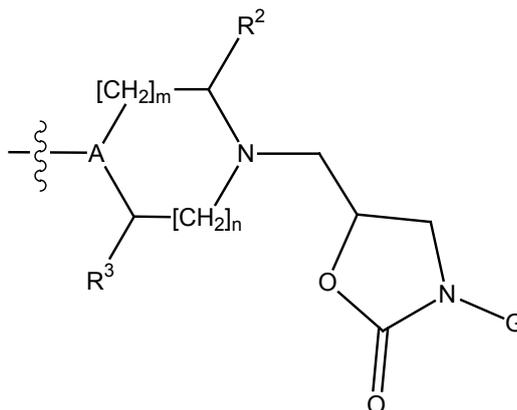


es el grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo.

Más aún, en este texto, cuando K es un radical disimétrico, la parte izquierda del radical tal como se lo presenta (por ejemplo O en OCH₂) está unido al patrón aromático



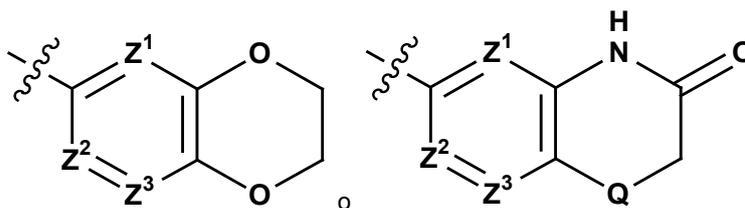
5 mientras que la parte derecha del radical tal como se lo presenta (por ejemplo CH₂ en OCH₂) está unido al patrón piperidina



10 Por otra parte, el término "temperatura ambiente" tal como se lo emplea en este texto se refiere a una temperatura de 25°C.

15 Salvo respecto de las temperaturas, el término "aproximadamente" ubicado antes de un valor numérico "X" se refiere en esta memoria descriptiva a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "alrededor de" ubicado antes de una temperatura "Y" se refiere en esta memoria descriptiva a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C hasta Y más 10°C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más 5°C.

ii) En otra forma de realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula 1 tal como se definen en la forma de realización i) anterior o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables), en donde G representa los siguientes grupos:



20 en las cuales Z¹, Z², Z³ y Q son tal como se definen en la forma de realización i) anterior.

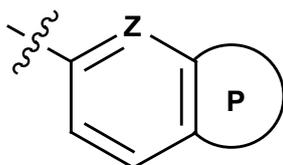
iii) En otra forma de realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I tal como se definen en la forma de realización i) o ii) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables), en las cuales

R¹ representa alcoxilo;

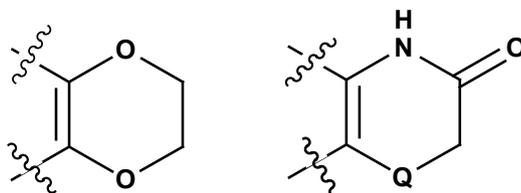
5 R³ representa H, o, cuando n es 1, R³ puede también representar OH, NH₂ o triazol-1-ilo;

K representa O, NH, OCH₂, NHCO, NHCH₂, CH₂CH₂, CH=CH, CHOCH₂OH o CHR⁵, en donde R⁵ es tal como se definen en la forma de realización i) anterior; y

G representa el grupo

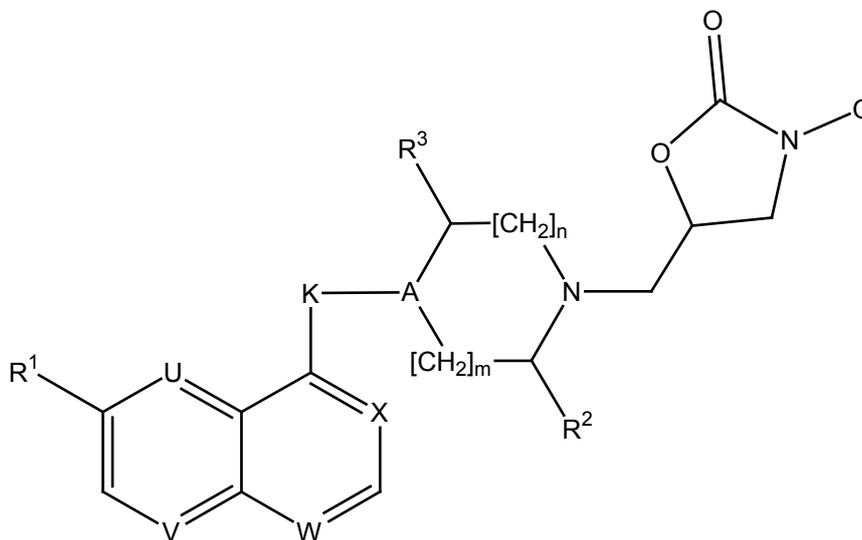


10 en el cual Z es N o CH y el anillo P es seleccionado de entre los siguientes:



en donde Q es O o S.

iv) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula I_{CE}



15 I_{CE}

en las cuales

U y V cada uno representan N y W y X cada uno representan CH, o U y V cada uno representan CH y W y X cada uno representan N, o también U y W cada uno representan N y V y X cada uno representan CH;

R¹ representa alcoxilo (y preferentemente metoxilo);

20 R² representa H, CH₂OH, CH₂N₃, CH₂NH₂, alquilcarbonilaminometilo o triazol-1-ilmetilo;

R³ representa H, o, cuando n es 1, R³ puede también representar OH, NH₂ o triazol-1-ilo;

A representa CR⁴;

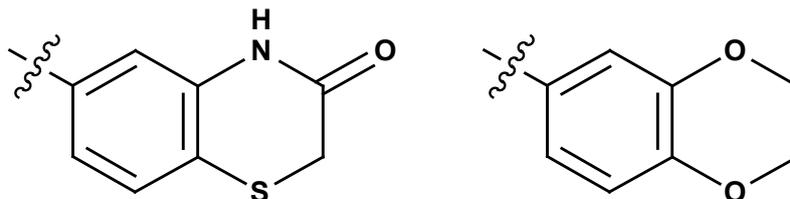
K representa O, NH, NHCO, NHCH₂, CH₂CH₂, CH=CH, CHOHCHOH o CHR⁵;

R⁴ representa H o en conjunto con R⁵ forma un enlace, o también R⁴ puede representar OH en donde K no es O, NH o NHCO;

5 R⁵ representa OH o junto con R⁴ forma un enlace;

m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1; y

G representa uno de los grupos dados a continuación



y sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I_{CE}.

10 v) De acuerdo con una forma de realización preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a iv) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R¹ es (C₁-C₃)alcoxilo (de manera destacable metoxilo o etoxilo y en particular metoxilo).

15 vi) Otra forma de realización preferida de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a v) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en los cuales U y V cada uno representan N y W y X cada uno representan CH, o U y V cada uno representan CH y W y X cada uno representan N, o también U y W cada uno representan N y V y X cada uno representan CH.

20 vii) De acuerdo con una variante de la forma de realización preferida vi) anterior, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que U y V cada uno representan N y W y X cada uno representan CH.

viii) De acuerdo con otra variante de la forma de realización preferida vi) anterior, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que U y V cada uno representan CH y W y X cada uno representan N.

25 ix) De acuerdo con una variante adicional de la forma de realización preferida vi) anterior, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que U y W cada uno representan N y V y X cada uno representan CH.

30 x) En otra forma de realización preferida de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a ix) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en los cuales:

❖ K representa NHCO o NHCH₂, A representa CH, m y n son cada uno 0 y R² y R³ cada uno representan H;

❖ K representa O, A representa CH, m y n son cada uno 0 y R² y R³ cada uno representan H;

❖ K representa O, NHCO, CH₂CH₂ o CH=CH, A representa CH, m es 1 y n es 0 y R² y R³ cada uno representan H;

35 ❖ K representa O, A representa CH, m es 0 y n es 1, R² representa H y R³ representa OH;

❖ K representa O, A representa CH, m y n son cada uno 1 y R² y R³ cada uno representan H;

❖ K representa O, A representa CH, m es 0 y n es 1, R² representa H y R³ representa NH₂ o triazol-1-ilo;

❖ K representa O, A representa CH, m es 1 y n es 0, R² representa CH₂OH, CH₂NH₂, acetilaminometilo o triazol-1-ilmetilo y R³ representa H;

- ❖ K representa CR^5 , A representa CR^4 , R^4 y R^5 forman en conjunto un enlace (esto es, el grupo KA representa $CH=C$), m y n son cada uno 1 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
 - ❖ K representa CHR^5 , R^5 representa OH, A representa CR^4 , R^4 representa OH, m y n son cada uno 1 y R^2 y R^3 cada uno representan H; o
- 5
- ❖ K representa $CHOHCHOH$, A representa CH, m es 1 y n es 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H.
- xi) De acuerdo con una variante de la forma de realización preferida x), los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en los cuales:
- ❖ K representa $NHCO$ o $NHCH_2$, A representa CH, m y n son cada uno 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
 - ❖ K representa O, A representa CH, m y n son cada uno 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
- 10
- ❖ K representa O, $NHCO$, CH_2CH_2 o $CH=CH$, A representa CH, m es 1 y n es 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
 - ❖ K representa O, A representa CH, m es 0 y n es 1, R^2 representa H y R^3 representa OH;
 - ❖ K representa O, A representa CH, m y n son cada uno 1 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
 - ❖ K representa O, A representa CH, m es 0 y n es 1, R^2 representa H y R^3 representa NH_2 o triazol-1-ilo;
- 15
- ❖ K representa O, A representa CH, m es 1 y n es 0, R^2 representa CH_2OH , CH_2NH_2 , acetilaminometilo o triazol-1-ilmetilo y R^3 representa H; o
 - ❖ K representa CR^5 , A representa CR^4 , R^4 y R^5 forman en conjunto un enlace (esto es, el grupo KA representa $CH=C$), m y n son cada uno 1 y R^2 y R^3 cada uno representan H.
- xii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la forma de realización xi) o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que:
- 20
- ❖ K representa $NHCO$ o $NHCH_2$, A representa CH, m y n son cada uno 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
 - ❖ K representa O, A representa CH, m y n son cada uno 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
 - ❖ K representa O, $NHCO$, CH_2CH_2 o $CH=CH$, A representa CH, m es 1 y n es 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
- 25
- ❖ K representa O, A representa CH, m es 0 y n es 1, R^2 representa H y R^3 representa OH;
 - ❖ K representa O, A representa CH, m y n son cada uno 1 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
 - ❖ K representa O, A representa CH, m es 0 y n es 1, R^2 representa H y R^3 representa NH_2 o triazol-1-ilo;
 - ❖ K representa O, A representa CH, m es 1 y n es 0, R^2 representa CH_2OH o triazol-1-ilmetilo y R^3 representa H; o
- 30
- ❖ K representa CR^5 , A representa CR^4 , R^4 y R^5 forman en conjunto un enlace (esto es, el grupo KA representa $CH=C$), m y n son cada uno 1 y R^2 y R^3 cada uno representan H.
- xiii) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la forma de realización xi) o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que A representa CH y:
- ❖ K representa $NHCO$ o $NHCH_2$, m y n son cada uno 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
- 35
- ❖ K representa O, m y n son cada uno 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
 - ❖ K representa O, $NHCO$, CH_2CH_2 o $CH=CH$, m es 1 y n es 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H;
 - ❖ K representa O, m es 0 y n es 1, R^2 representa H y R^3 representa OH; o
 - ❖ K representa O, m y n son cada uno 1 y R^2 y R^3 cada uno representan H.
- xiv) De acuerdo con otra variante de la forma de realización preferida x), los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) sería tal que:
- 40

❖ K representa CHR^5 , R^5 representa OH, A representa CR^4 , R^4 representa OH, m y n son cada uno 1 y R^2 y R^3 cada uno representan H;

❖ K representa CHOHCHOH , A representa CH, m es 1 y n es 0 y R^2 y R^3 cada uno representan H.

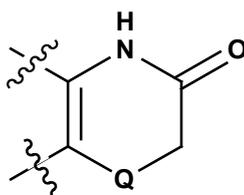
5 xv) De acuerdo con una variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) tal como se definen en una de las formas de realización i) a xiii) serán tales que m y n son cada uno 0.

xvi) De acuerdo con una variante principal adicional de esta invención, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) tal como se definen en una de las formas de realización i) a xiii) serán tales que m es 0 y n es 1.

10 xvii) De acuerdo con otra variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) tal como se definen en una de las formas de realización i) a xiv) serán tales que m es 1 y n es 0.

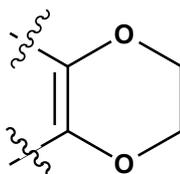
15 xviii) De acuerdo con aun otra variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) tal como se definen en una de las formas de realización i) a xiv) serán tales que m y n son cada uno 1.

xix) De acuerdo con aun otra variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a xviii) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que el anillo P del grupo G es



20 en los que Q es O o S (y en particular S).

xx) De acuerdo con aun otra variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a xviii) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que el anillo P del grupo G es



25 xxi) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se definen en las formas de realización xix) o xx) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que Z es CH.

30 xxii) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se definen en las formas de realización xix) o xx) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que el grupo G es 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo (especialmente 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo).

xxiii) Una variante particular de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a xiii) y xv) a xxii) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en los cuales K representa O u OCH_2 .

35 xxiv) Otra variante particular de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a xiii) y xv) a xxii) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en los cuales K representa NH, NHCO o NHCH_2 .

40 xxv) De acuerdo con una sub-variante de la variante particular xxiv), los compuestos de fórmula I tal como se definen en la forma de realización xxiv) anterior o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que K representa NH.

xxvi) De acuerdo con otra sub-variante de la variante particular xxiv), los compuestos de fórmula I tal como se definen en la forma de realización xxiv) anterior o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que K representa NHCO.

5 xxvii) De acuerdo con aún otra sub-variante de la variante particular xxiv), los compuestos de fórmula I tal como se definen en la forma de realización xxiv) anterior o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que K representa NHCH₂.

xxviii) Aún otra variante particular de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a xxii) anteriores o con sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en los cuales K representa CH₂CH₂, CH=CH, CHOCH₂OH o CHR⁵.

10 xxix) Son particularmente preferidos los siguientes compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a iv):

– 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

15 –6-((R)-5-((R)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-((S)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;

20 – 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-hidroximetil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-azidometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

25 – (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido 1-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-acetidin-3-carboxílico;

– (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido 1-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico;

–6-((R)-5-[3-((E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

30 –6-((R)-5-[3-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo [1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-[3-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

35 – 6-((R)-5-[4-(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[4-hidroxi-4-[hidroxi-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metil]-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-[3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-metil]-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo [1,4]tiazin-3-ona;

40 – 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-aminometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-4-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

45 – N-((2S,4S)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-1-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-pirrolidin-2-ilmetil)-acetamida;

– 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-amino-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-[(2S,4S)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-2-[1,2,3]triazol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

5 – 6-((R)-5-[(3R*,4S*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

10 xxx) Además, los siguientes compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a iv) son particularmente preferidos:

– 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

15 –6-((R)-5-[(R)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-[(S)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(R)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;

20 –(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(S)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;

– 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-hidroximetil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

25 – 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-azidometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido 1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetidin-3-carboxílico;

– (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido (R)-1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico;

30 – (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido (S)-1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico;

– 6-((R)-5-[(R)-3-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

35 – 6-((R)-5-[(S)-3-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-[(R)-3-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-[(S)-3-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

40 –6-((R)-5-[(R)-3-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-[(S)-3-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

45 –6-((R)-5-[4-(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

- 6-((R)-5-{4-hidroxi-4-[(R)-hidroxi-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metil]}-piperidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{4-hidroxi-4-[(S)-hidroxi-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metil]}-piperidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 5 -6-((R)-5-{3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-metil]}-acetidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-aminometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 10 -6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-4-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - N-[(2S,4S)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-2-ilmetil]-acetamida;
 - 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-amino-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 15 -6-((R)-5-[(2S,4S)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-2-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 20 - 6-((R)-5-[(3R*,4S*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.
- xxxi) Además, los siguientes compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las formas de realización i) a iv) son particularmente preferidas:
- 25 -6-((R)-5-{3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 30 - 6-((R)-5-{3-(6-metoxi-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 35 -6-((R)-5-{3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{3-[(6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 40 -((R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloximetil)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 45 - N-[(3R*,4R*)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-3-il]-acetamida;

- (R)-3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-[3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona (tal como especialmente (R)-3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-[(R)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona o (R)-3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-[(S)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona);
- 5 –6-((R)-5-[3-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 –6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 4-[1-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-acetidin-3-ilamino]-quinolin-6-carbonitrilo;
- 15 – 6-((R)-5-[3-(6-fluoro-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 20 – 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-quinolin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-[3-(6-fluoro-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 25 – (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;

así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, i.e. de acuerdo con una de las formas de realización i) a xxxi), son adecuados para el uso como compuestos activos quimioterapéuticos en medicina humana y veterinaria y como substancias para la preservación de materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todos los tipos de materiales orgánicos como por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son particularmente activos en contra de bacterias y organismos similares a bacterias. Por lo tanto son particularmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos, así como de los trastornos relacionados con infecciones bacteriales que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsillitis, y mastoiditis relacionadas con infecciones con *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 glómerulonefritis relacionadas con infección con *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; enfermedades del tracto respiratorio relacionadas con infecciones con *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y de los tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a antibacteriales conocidos tales como, pero sin estar limitados a, beta-lactamos, vancomicina, aminoglicosidas, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrolidas;

45 infecciones no complicadas de la piel y de los tejidos blandos y abscesos, y fiebre puerperal relacionadas con infecciones con *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos (i.e., *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos C-F de estreptococos (estreptococos *minute colony*), estreptococos *viridans*, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; enfermedades agudas no complicadas del tracto urinario relacionadas con infecciones con *Staphylococcus aureus*,

50 especies de estafilococos coagulasa-negativos o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infecciones con *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades relacionadas con toxinas relacionadas con infecciones con *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de *shock tóxico*), o estreptococos de grupos A, B, y

C; úlceras relacionadas con infecciones con *Helicobacter pilori*; síndromes febriles sistémicos relacionadas con infecciones con *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infecciones con *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con infecciones con *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; complejo diseminado *Mycobacterium avium* (MAC) enfermedades relacionadas con infecciones con *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionadas con infecciones con *Campilobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infecciones con *Cryptosporidium spp.*; infecciones odontogénicas relacionadas con infecciones con estreptococos *viridans*; tos persistente relacionada con infecciones con *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infecciones con *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis o enfermedades cardiovasculares relacionadas con infecciones con *Helicobacter pilori* o *Chlamydia pneumoniae*.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención son útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que son mediadas por bacterias tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes* y *bacterioide spp.*

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

La presente lista de patógenos es para ser interpretada simplemente como ejemplos y en ninguna forma como limitante.

Por lo tanto, un aspecto de esta invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención, o con una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

Así como en los seres humanos, las infecciones bacteriales pueden ser tratadas empleando compuestos de fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies tales como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves.

La presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables y con composiciones y formulaciones de los compuestos de fórmula I.

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I es para ser entendida como refiriéndose también a sus sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

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

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como agente activo y opcionalmente portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes y también puede contener antibióticos conocidos adicionales.

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

La producción de composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo en una manera que sea familiar para cualquiera de las personas experimentadas en la técnica (ver por ejemplo *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula I descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica en conjunto con materiales sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos acostumbrados.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente, procedimiento que comprende la administración de una cantidad farmacéutica activa de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho paciente.

Además, cualquier preferencia indicada por los compuestos de fórmula I (ya sea por los compuestos en sí mismos, las sales de los mismos, composiciones que los contengan o sales de los mismos, usos de los compuestos o de las sales de los mismos, etc.) se aplica *mutatis mutandis* a compuestos de fórmula I_{CE}.

Además, los compuestos de fórmula I también pueden ser empleados para propósitos de limpieza, por ejemplo, para retirar microbios y bacterias patogénicas desde instrumentos quirúrgicos o para hacer aséptica un área o habitación.

Para tales propósitos los compuestos de fórmula I podrían estar contenidos en una solución o en una formulación para aerosol.

Los compuestos de fórmula I pueden ser producidos de acuerdo con la presente invención empleando los procedimientos descritos en este texto más adelante.

5 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se emplean en la presente memoria descriptiva y en los ejemplos:

	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
10	aq.	acuoso
	AD-mix α	(DHQ) ₂ PHAL, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
	AD-mix β	(DHQD) ₂ PHAL, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
	BINAP	rac-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
15	Cbz	benciloxicarbonilo
	CC	cromatografía de columna en sílica gel
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
20	DCE	1,2-dicloroetano
	DEAD	dietilazodicarboxilato
	(DHQ) ₂ PHAL	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinin)ftalazina
	(DHQD) ₂ PHAL	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinidin)ftalazina
	DIAD	diisobutilazodicarboxilato
25	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	1,2-DME	1,2-dimetoxietano
30	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPEphos	bis(2-difenilfosfinfenil)éter
	EA	acetato de etilo
	EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
35	eq	equivalente
	ESI	Ionización de aerosol de electrones

ES 2 380 398 T3

	Et	etilo
	FC	cromatografía <i>flash</i>
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	h	hora(s)
5	HATU	(O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio hexafluorofosfato
	Hept	heptano
	Hex	hexano
	HOBT	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
10	HV	condiciones de alto vacío
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
	LDA	diisopropilamida de litio
	mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
	Me	metilo
15	MeCN	acetonitrilo
	min	minuto(s)
	MS	espectrometría de masa
	Ms	metansulfonilo
	nBu	<i>n</i> -butilo
20	NMO	N-metilmorfolin-N-óxido
	NMP	N-metilpirrolidona
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio en carbón
	Ph	fenilo
25	rac	racémica
	rt	temperatura ambiente
	TBAF	fluoruro de tetrabutil amoniaco
	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
30	tBu	<i>tert</i> -butilo
	TBDMSOTf	<i>tert</i> -butildimetilsililtrifluorometansulfonato
	TEA	trietilamina
	TEMPO	2,2,4,4-tetrametilpiperidin-1-oxilo
	Tf	trifluorometansulfonilo (trifilil)
35	TFA	ácido trifluoroacético

THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
Z	(<i>en aminoácidos</i>) benciloxicarbonilo

5 Técnicas generales de reacción

Técnica de reacción 1: protección de amina:

Frecuentemente las aminas se protegen como carbamatos tales como Alloc, Cbz, Boc o Fmoc. Se obtienen mediante la reacción de la amina con clorformato de alilo o bencilo, bicarbonato de di *tert*-butilo o Fmoc-Cl en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También se las puede proteger como derivados *N*-bencilo mediante reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como Na₂CO₃ o TEA. De manera alternativa, los derivados *N*-bencilo pueden ser obtenidos mediante aminación reductiva en presencia de benzaldehído y un reactivo borohidruro tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃ en un solvente tal como EtOH. Estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de amina han sido descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición* (1999), 494–653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 2: protección de alcoholes:

Los alcoholes se protegen como éter de sililo (frecuentemente TBDMS o TBDPS). El alcohol se hace reaccionar con el reactivo cloruro de sililo requerido (TBDMS-Cl o TBDPS-Cl) en presencia de una base tal como imidazol o TEA en un solvente tal como DCM o DMF entre +10°C y +40°C. El grupo TBDMS también puede ser introducido mediante reacción con TBDMSOTf en presencia de lutidina. Estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de alcohol han sido descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición* (1999), 23–147; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 3: desprotección de hidroxilo:

Los grupos éter de sililo se retiran empleando ya sea fuentes de anión fluoruro tales como TBAF en THF, HF en MeCN o piridin. HF en THF entre 0°C y +40°C o empleando condiciones ácidas tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH. Procedimientos adicionales para retirar los grupos TBDMS y TBDPS se presentan en *Protecting Groups in Organic Synthesis 3ª Edición*; 1999, 133–139 y 142–143 respectivamente; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). Procedimientos generales adicionales para la remoción de grupos protectores de alcohol se describen en *Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición* (1999), 23–147; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 4: formación de oxazolidinona vía ésteres de glicidilo:

El carbamato relevante derivado de una anilina o una 2-aminopiridina se hace reaccionar en un solvente seco tal como THF o DMF con una base orgánica fuerte tal como *n*-BuLi entre –100°C y +30°C o con *t*BuOLi o *t*BuOK o KHMDs entre –100°C y –30°C en DMF o THF. El anión se hace reaccionar a estas temperaturas con el epóxido requerido y se permite que alcance la temperatura ambiente.

Técnica general de reacción 5: reacciones de acoplamiento entrecruzado para arilación N y O catalizadas por metales:

El haluro aromático o el triflato se hacen reaccionar con la amina correspondiente en presencia de un catalizador de paladio (tal como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* (1997), 119, 3395–96 o en *J. Org. Chem.* (2007), 72, 2232–2235) y de una base tal como *t*BuOK o LDA entre +20°C y +100°C. En la variante de Goldberg, la reacción se lleva a cabo entre un haluro aromático o triflato y un lactamo, un carbamato o una amina en presencia de CuI, una base inorgánica tal como K₂CO₃ o K₃PO₄ entre +40°C y +110°C, tal como se describe en *Tetrahedron Letters* (2006), 47, 1181–86 o en *J. Am. Chem. Soc.* (2001), 123, 7727–29. Para la *N*-arilación de 2-oxazolidinonas catalizada con metal, la reacción se lleva a cabo en presencia de CuI, 1,1,1-tris(hidroxiometil)etano y Cs₂CO₃ (*Org. Lett.* (2006), 8, 5609–5612) o Pd(OAc)₂ y DPEphos en presencia de K₃PO₄ (*J. Org. Chem.* (2007), 72, 2232–2235).

Técnica general de reacción 6: reacción de Mitsunobu:

El acoplamiento de Mitsunobu ha sido revisado por O. Mitsunobu en *Synthesis* (1981), 1. La reacción entre un fenol, un tiol o una sulfonamida y un alcohol se lleva a cabo en presencia de DEAD o DIAD y PPh₃. La reacción puede llevarse a cabo en una amplia variedad de solventes tales como DMF, THF o DCM y en un amplio rango de temperaturas (entre –78°C y 50°C).

Técnica general de reacción 7: alquilación:

- El derivado amina se hace reaccionar con un compuesto de fórmula alquil-L², en donde L² representa OMs, OTf, OTs, Cl, Br o I, o el derivado apropiado que tiene un grupo lateral L² tal como se ha definido anteriormente, o un halogenuro alilo u homoalilo en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃ o una base orgánica tal como TEA en un solvente tal como THF entre 0°C y +80°C. Se pueden encontrar detalles adicionales en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2^a Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, (1999). Sección aminas p.779.

Técnica general de reacción 8: activación de alcohol:

- El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl o TsCl en presencia de una base tal como TEA en un solvente aprótico seco tal como piridina, THF o DCM entre -30°C y +50°C. En el caso del trifluorometansulfonato o metansulfonato, también se pueden emplear Tf₂O o Ms₂O. Estos sulfonatos pueden hacerse reaccionar con yoduro de sodio en acetona entre +40°C y +80°C, proveyendo los derivados yodo correspondientes.

Técnica general de reacción 9: acoplamiento de amida:

- El ácido carboxílico se hace reaccionar con la amina en presencia de un agente de activación tal como DCC, EDCI, HOBT, anhídrido *n*-propilfosfónico cíclico, HATU, CDI o di-(*N*-succinimidil)-carbonato, en un solvente aprótico seco tal como DCM, MeCN o DMF entre -20°C y +60°C (ver G. Benz en *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 6, p. 381). De manera alternativa, el ácido carboxílico puede ser activado mediante conversión en su cloruro ácido correspondiente mediante reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo puro en un solvente tal como DCM entre -20°C y +60°C. Se pueden encontrar agentes de activación adicionales en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2^a Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados p.1941-1949.

Técnica general de reacción 10: *cis*-dihidroxilación:

- El diol se obtiene mediante dihidroxilación del derivado etilénico correspondiente empleando una cantidad catalítica de tetróxido de osmio en presencia de un co-oxidante tal como NMO en un solvente acuoso tal como una mezcla acetona - agua o DCM - agua (ver Cha, J.K. *Chem. Rev.* (1995), 95, 1761-1795). Los *cis*-dioles quirales se obtienen mediante el uso de AD-mix α o AD-mix β en presencia de metansulfonamida en una mezcla agua/2-metil-2 propanol tal como se describe en *Chem. Rev.* (1994), 94, 2483. El sentido de inducción descansa en el ligando quiral contenido en la mezcla AD, ya sea un ligando basado en una dihidroquinina en AD-mix α o un ligando basado en dihidroquinidina en la AD-mix β .

Técnica general de reacción 11: desprotección de amina:

- Los bencil carbamatos se desprotegen mediante una hidrogenolisis sobre un catalizador noble (por ejemplo Pd/C o Pd(OH)₂/C). El grupo Boc se retira bajo condiciones ácidas tales como HCl en un solvente orgánico tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un solvente tal como DCM. Procedimientos generales adicionales para la remoción de grupos protectores de amina han sido descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a Edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 12: desprotección de quetal:

- El quetal es convertido en su quetona correspondiente bajo condiciones ácidas tales como HCl acuoso diluido en MeOH, AcOH acoso diluido o mediante el uso de una resina ácida tal como Amberlite IR120H o DOWEX 50W8 en una mezcla agua-solvente tal como MeOH/agua o THF/agua entre 20°C y 80°C.

Técnica general de reacción 13: oxidación de alcoholes en ácidos:

- Los alcoholes pueden ser oxidados directamente en sus ácidos correspondientes mediante una variedad de procedimientos tal como se describe en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations*; 2^a Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados p.1646-1648. Entre ellas, frecuentemente se emplean [bis(acetoxi)yodo]benceno en presencia de TEMPO, los reactivos de Jones (CrO₃/H₂SO₄), NaIO₄ en presencia de RuCl₃, KMnO₄ o piridina H₂Cr₂O₇.

Técnica general de reacción 14: formación de alqueno mediante acoplamiento de Wittig o de Julia:Reacción de Wittig:

- El alqueno R^aCH=CHR^b puede ser obtenido mediante la reacción de un aldehído R^aCHO con un fosforano Ph₃P=CHR^b. La reacción se lleva a cabo en una gran variedad de solventes tales como tolueno o THF a una

temperatura entre -10°C y 100°C . El fosforano requerido es formado a partir del halogenuro de fosfonio correspondiente $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{R}^b \text{Hal}^-$ (Hal siendo un átomo halógeno) en presencia de una base tal como alquilato de potasio (por ejemplo tBuOK), LiHMDS, KHMDS o nBuLi. La sal fosfonio es obtenida a partir de halogenuro correspondiente HalCH_2R^b y PPh_3 en un solvente a reflujo tal como tolueno o MeCN.

5 Acoplamiento de Julia:

El alqueno $\text{R}^a\text{CH}=\text{CHR}^b$ también puede ser obtenido empleando una reacción de acoplamiento de Julia entre una sulfona $\text{R}^b\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^c$ y un aldehído R^aCHO en presencia de una base tal como LiHMDS o KHMDS en un solvente tal como 1,2-DME, DMF o tolueno tal como lo revisa Blakemore, P.R en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2002), 2563–2585. La sulfona requerida se obtiene a partir del sulfuro correspondiente $\text{R}^b\text{CH}_2\text{SR}^c$ vía una reacción de oxidación. Se puede emplear una amplia variedad de agentes de oxidación para llevar a cabo una tal reacción, tal como mCPBA en un solvente tal como DCM, oxone[®] en un solvente tal como MeOH acuoso (ver *Tetrahedron Lett.* (1981), 22, 1287), o peróxido de hidrógeno acuoso en presencia de heptamolibdato tetrahidrato de amonio en EtOH (ver *J. Org. Chem.* (1963), 28, 1140). El sulfuro es obtenido a partir del alcohol correspondiente $\text{R}^b\text{CH}_2\text{OH}$ vía una reacción de acoplamiento de Mitsunobu. Una ruta alternativa para la formación del sulfuro intermediario requiere la activación del alcohol $\text{R}^b\text{CH}_2\text{OH}$ como un yoduro siguiendo la técnica general de reacción 8. Este último sirve como un agente de alquilación para el 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol. La reacción de alquilación se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica tal como KOH o NaOH en un solvente tal como EtOH a una temperatura en el rango entre -20°C y 70°C . El alqueno $\text{R}^a\text{R}^a\text{C}=\text{CHR}^b$ puede ser obtenido mediante la reacción de una quetona R^aCOR^a con un fosforano $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHR}^b$ tal como se describe anteriormente.

20 Técnica general de reacción 15: hidrólisis de un éster en un ácido carboxílico:

Cuando la cadena lateral de un éster es un alquilo lineal, la hidrólisis es frecuentemente llevada a cabo mediante el tratamiento con un hidróxido alcalino tal como LiOH, KOH o NaOH en una mezcla agua-dioxano o agua – THF entre 0°C y $+80^{\circ}\text{C}$. Cuando la cadena lateral de un éster es tBu, la hidrólisis también puede ser llevada a cabo en TFA puro o en TFA o HCl diluido en un solvente orgánico tal como éter o THF. Cuando la cadena lateral del éster es el grupo alilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) en presencia de un *scavenger* de catión alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestaño entre 0°C y $+50^{\circ}\text{C}$ en un solvente tal como THF. Cuando la cadena lateral del éster es bencilo, la reacción se lleva a cabo bajo hidrógeno en presencia de un catalizador metal noble tal como Pd/C en un solvente tal como MeOH, THF o EA. Estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de ácido y procedimientos generales para removerlos han sido descritas en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a Edición (1999), 369–441; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 16: reducción de quetonas y de aldehídos en sus alcoholes correspondientes:

Los aldehídos y quetonas pueden ser reducidos en sus alcoholes correspondientes empleando una variedad de agentes reductores tal como lo revisado por Larock, R.C. en *Comprehensive Organic Transformations A guide to Functional Group Preparations*, 2^a Edición, Wiley, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto (1999), sección alcoholes y fenoles; p. 1075 a 1110. Entre ellos, LiAlH_4 y NaBH_4 son los más preferidos.

Técnica general de reacción 17: reducción de un éster en su alcohol correspondiente:

Un éster puede ser reducido en su alcohol correspondiente empleando una variedad de agentes reductores tal como lo revisado por Larock, R. C. en *Comprehensive Organic Transformations A guide to Functional Group Preparations*, 2^a Edición, Wiley, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto (1999), sección alcoholes y fenoles; p. 1114 a 1120. Entre ellos LiAlH_4 o DIBAH son los más preferidos.

Técnica general de reacción 18: aminación reductiva:

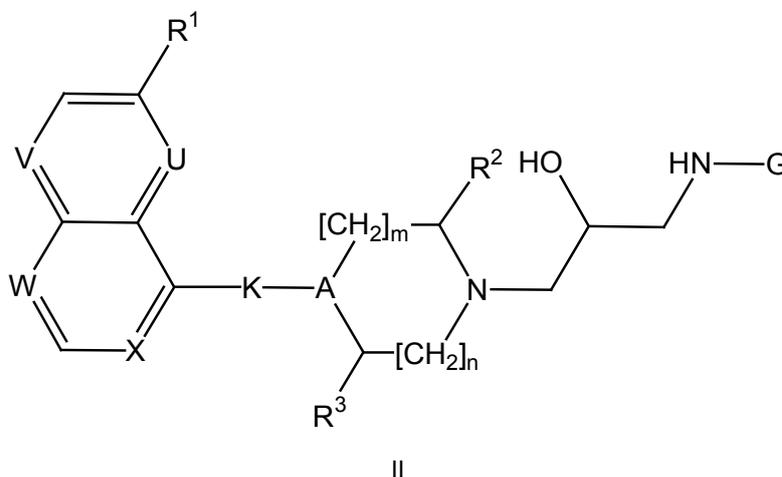
La reacción entre la amina y el aldehído o quetona se lleva a cabo en un sistema de solventes que permita la remoción del agua formada mediante mecanismos físicos o químicos (por ejemplo destilación de un azeótropo solvente-agua o la presencia de agentes desecantes tales como tamices moleculares, MgSO_4 o Na_2SO_4). Típicamente un tal solvente es tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o una mezcla de solventes tal como MeOH–DCE. La reacción puede ser catalizada mediante trazas de ácido (frecuentemente AcOH). La imina intermediaria es reducida con un agente reductor adecuado (por ejemplo NaBH_4 , NaBH_3CN , o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o mediante hidrogenación empleando un catalizador noble tal como Pd/C. La reacción se lleva a cabo entre -10°C y 110°C , preferentemente entre 0°C y 60°C . La reacción también puede ser llevada a cabo en un solo contenedor. También se la puede llevar a cabo en solventes próticos tal como MeOH o agua en presencia de un complejo picolina–borano (Tetrahedron (2004), 60, 7899–7906).

Procedimientos generales de preparación:Preparación de los compuestos de fórmula I:

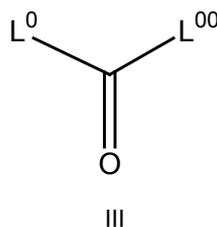
Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados mediante los procedimientos presentados a continuación, mediante los procedimientos presentados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares empleados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por las personas experimentadas en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Las secciones a) hasta p) a continuación describen procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula I. La preparación de los intermediarios elaborados y los bloques básicos de preparación son descritos a continuación. Se hace referencia a los procedimientos generales de síntesis empleados de manera repetida a través de los esquemas a continuación y se han descrito en la sección anterior titulada "técnicas generales de reacción". Si no se indica en contra, los grupos genéricos o enteros U, V, W, X, R¹, R², R³, A, K, G, m y n son tal como se define anteriormente para la fórmula I.

a) Los compuestos de fórmula I pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula II

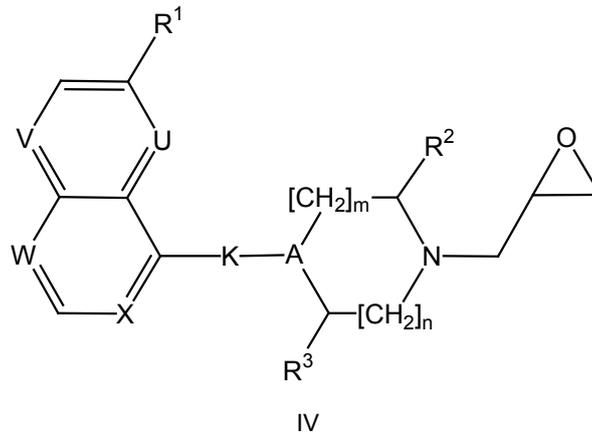


con un derivado ácido carbónico de fórmula III

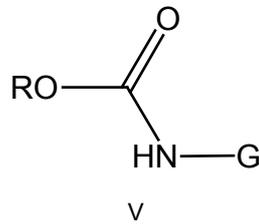


en la que L⁰ y L⁰⁰ ambos representan cloro, OCl₃, imidazolilo o succinimidiloxilo, o L⁰ representa cloro y L⁰⁰ representa OCl₃. Preferentemente, esta reacción es llevada a cabo en un solvente aprótico seco tal como DCM o THF en presencia de una base orgánica tal como TEA o piridina y a un rango de temperatura entre -30°C y +80°C. En el caso en que haya una o más funciones alcohol o amina en A, K, R² o R³, estos grupos funcionales son protegidos (ver técnicas generales de reacción 1 y 2) antes de la reacción y los grupos protectores son posteriormente retirados (ver técnicas generales de reacción 3 y 11).

b) Los compuestos de fórmula I también pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula IV



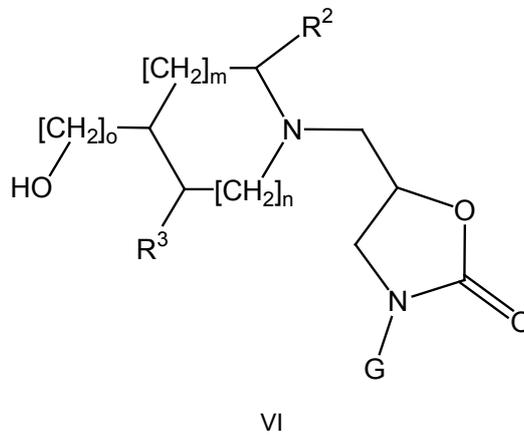
con el anión de un compuesto de fórmula V



5

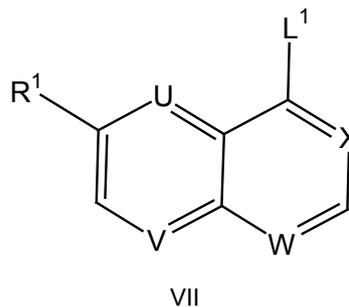
en la cual R representa alquilo o bencilo. Esta reacción se lleva a cabo siguiendo la técnica general de reacción 4.

c) Los compuestos de fórmula I en los cuales A es CH y K es O u OCH₂ pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula VI



10

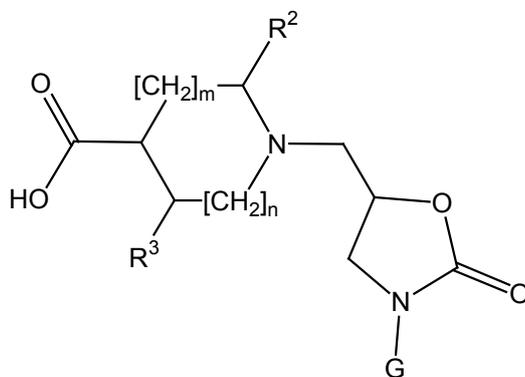
en la cual o representa 0 ó 1 con un compuesto de fórmula VII



15 en la cual L¹ representa cloruro, bromuro o OTf, en un solvente tal como dioxano, NMP o DMF entre alrededor de +20°C y alrededor de +120°C, de manera opcional en presencia de un catalizador tal como se describe en la

técnica general de reacción 5 o en donde L¹ representa OH bajo condiciones de Mitsunobu siguiendo la técnica general de reacción 6.

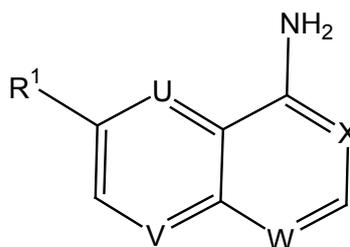
d) Los compuestos de fórmula I en los cuales A es CH y K es NHCO pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIII



VIII

5

con un compuesto de fórmula VIIa

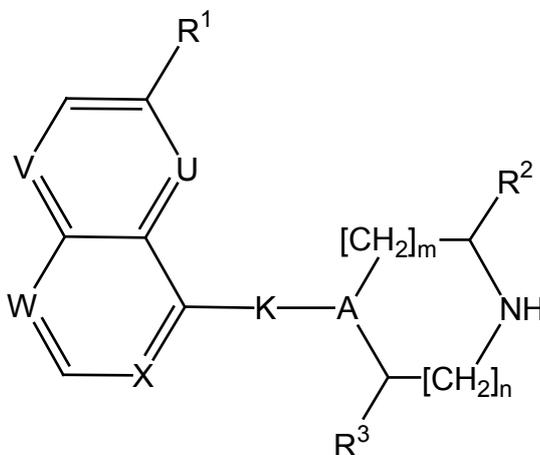


VIIa

10 siguiendo la técnica general de reacción 9.

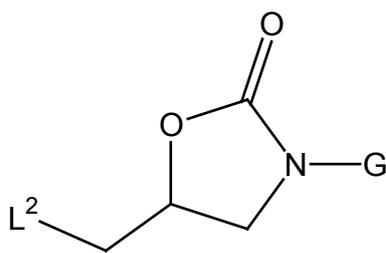
De manera alternativa, los compuestos de fórmula I en los cuales A es CH y K es NHCO también pueden ser obtenidos mediante la reacción de las carboxamidas derivadas de los ácidos carboxílicos de fórmula VIII con los compuestos de fórmula VII en los cuales L¹ representa OTf siguiendo la técnica general de reacción 5.

15 e) Además, los compuestos de fórmula I pueden ser obtenidos mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula IX



IX

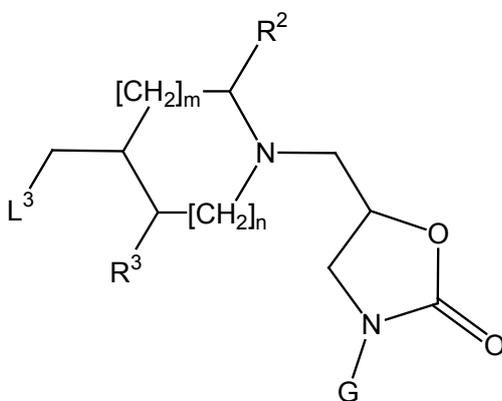
con un compuesto de fórmula X



X

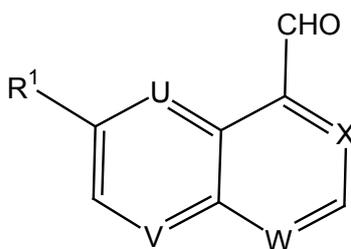
en la cual L^2 representa OMs, OTf, OTs, cloro, bromo o yodo siguiendo la técnica general de reacción 7.

- 5 f) Los compuestos de fórmula I en los cuales A es CH y K es CH=CH pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula XI



XI

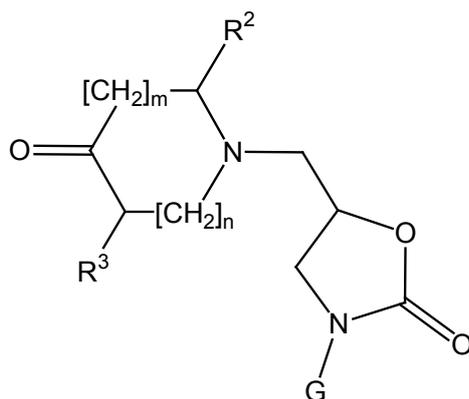
en la cual L^3 representa $P^+Ph_3 Hal^-$ o SO_2R^d , en donde R^d es 1-fenil-1H-tetrazol-5-ilo o benzotiazol-2-ilo y Hal representa un halógeno, con un compuesto de fórmula XII



XII

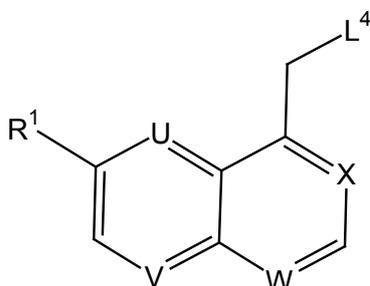
- 10 en un solvente tal como tolueno, dioxano o THF entre alrededor de $-20^\circ C$ y alrededor de $+120^\circ C$, en presencia de una base tal como se describe en la técnica general de reacción 14.

- 15 g) Los compuestos de fórmula I en los cuales KA es CH=C pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIII



XIII

con un compuesto de fórmula XIV

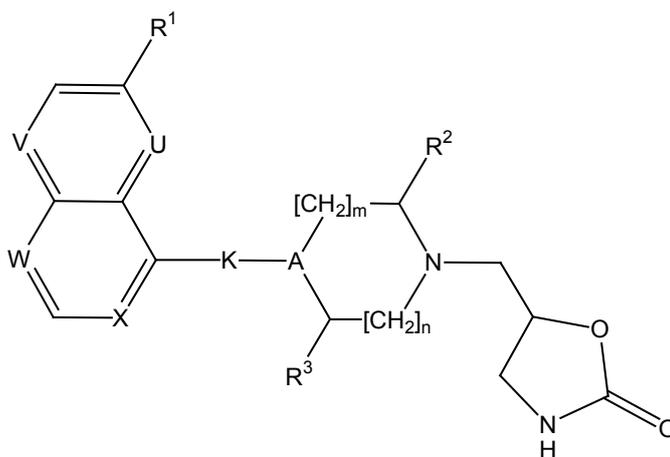


XIV

5

en la cual L^4 es $P^+Ph_3 Hal^-$, Hal representando un halógeno, en un solvente tal como tolueno, dioxano o THF entre alrededor de $-20^\circ C$ y alrededor de $+120^\circ C$, en presencia de una base tal como se describe en la técnica general de reacción 14.

10 h) Además, los compuestos de fórmula I pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula XV



XV

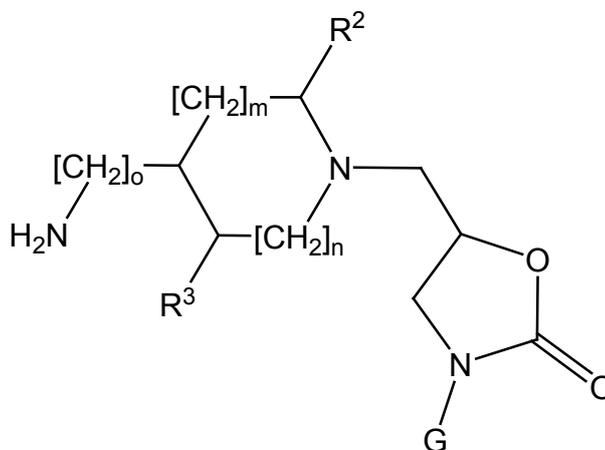
15 con un compuesto de fórmula L^5-G , en el cual L^5 representa OTf o halógeno tal como bromuro o yoduro. Esta reacción se lleva a cabo siguiendo la técnica general de reacción 5. En el caso en que el grupo G sea tal que Z es N, la reacción se lleva a cabo en presencia de NaH.

i) Los compuestos de fórmula I en los cuales A es CH y K es CH₂CH₂ pueden ser obtenidos mediante hidrogenación de los compuestos correspondientes de fórmula I en los cuales K es CH=CH empleando un catalizador metal noble tal como Pd/C.

5 j) Los compuestos de fórmula I en los cuales A es CH y K es CH(OH)CH(OH) pueden ser obtenidos mediante la cis-dihidroxilación de los compuestos correspondientes de fórmula I en los cuales K es CH=CH siguiendo la técnica general de reacción 10.

10 k) Los compuestos de fórmula I en los cuales A es CHOH y K es CH(OH) pueden ser obtenidos mediante cis-dihidroxilación de los compuestos correspondientes de fórmula I en los cuales K representa CHR⁵, A representa CR⁴ y R⁴ en conjunto con R⁵ forma un enlace (*i.e.* K-A representa CH=C) siguiendo la técnica general de reacción 10.

l) Los compuestos de fórmula I en los cuales K es NH o NHCH₂ pueden ser obtenidos a partir de las aminas de fórmula XIa



XIa

15 en la cual o es 0 ó 1, con compuestos de fórmula VII en los cuales L¹ es OTf siguiendo la técnica general de reacción 7.

m) Los compuestos de fórmula I en los cuales R³ es NH₂ o R² es CH₂NH₂ pueden ser obtenidos a partir de los derivados correspondientes de fórmula I en los cuales R³ es N₃ o R² es CH₂N₃ mediante reacción con PPh₃ en presencia de agua.

20 n) Los compuestos de fórmula I en los cuales R³ es NHCOR⁶ se obtienen a partir de los compuestos correspondientes de fórmula I en los cuales R³ es NH₂ después de reacción con un compuesto de fórmula R⁶COZ en los cuales Z representa OH o halógeno siguiendo la técnica general de reacción 9.

25 o) Los compuestos de fórmula I en los cuales R³ es triazol-1-ilo o R² es triazol-1-ilmetilo pueden ser obtenidos a partir de los derivados correspondientes de fórmula I en los cuales R³ es N₃ o R² es CH₂N₃ mediante reacción con acetileno o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno.

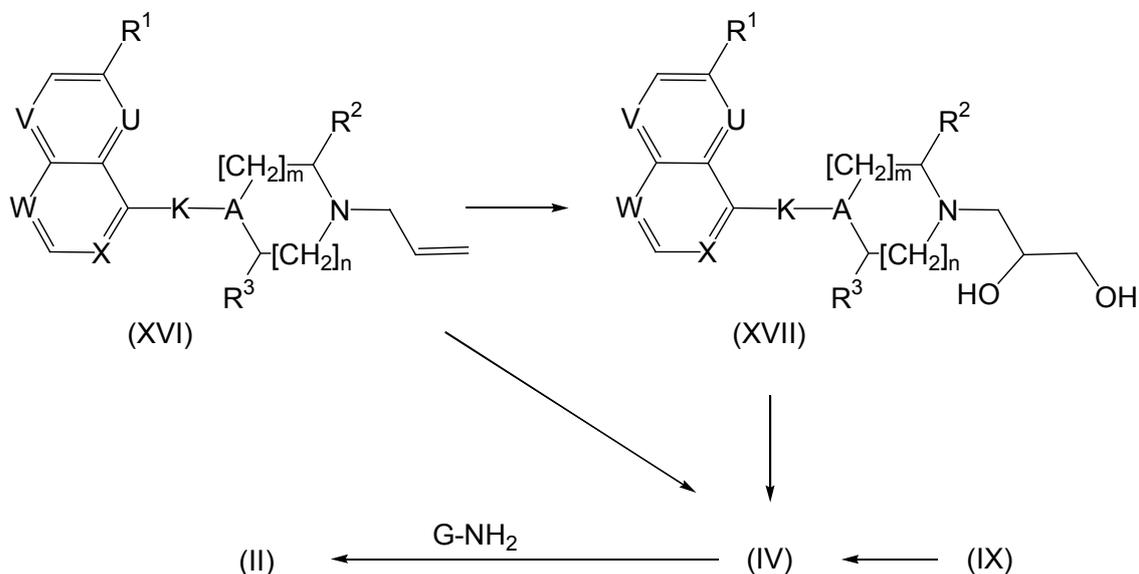
p) Los compuestos de fórmula I en los cuales K es CH₂NH y A es CH pueden ser obtenidos mediante aminación reductiva de las aminas de fórmula XIa en las cuales o es 0 con los aldehídos de fórmula XII siguiendo la técnica general de reacción 18.

30 Los compuestos de fórmula I así obtenidos pueden, si se desea, ser convertidos en sus sales, y de manera destacable en sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Además, cada vez que los compuestos de fórmula I se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados empleando los procedimientos conocidos por las personas experimentadas en la técnica: por ejemplo mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC empleando una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas para la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o en ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y eluyente B (hexano), a una tasa de flujo de 0,8 a 150 mL/min.

Preparación de los compuestos de fórmulas II y IV:

Los compuestos de fórmulas II y IV pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

5 Los derivados alilo de fórmula XVI pueden ser transformados (Esquema 1) en los epóxidos correspondientes de fórmula IV ya sea mediante epoxidación directa del doble enlace terminal o vía *cis*-dihidroxiación con OsO₄/NMO siguiendo la técnica general de reacción 10, o tal como lo descrito por V. Van Rheenen y *colaboradores* en *Tetrahedron Lett.* (1976), 23, 1973–76, seguida de conversión en los epóxidos correspondientes después de mesilación, o tosilación, y cierre del anillo bajo condiciones básicas tales como TEA. En el caso de que se requieran epóxidos quirales, se pueden obtener mediante resolución cinética hidrolítica (HKR) catalizada por un complejo quiral (salen)-Co(III) (por ejemplo [(R,R)-N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanediaminato(2-)]cobalto(III) de la mezcla racémica de los epóxidos tal como lo descrito por Jacobsen y *colaboradores* en *J. Am. Chem. Soc.* (2002), 124, 1307–1315 y *Science* (1997), 277, 936–938. De manera alternativa, los epóxidos quirales también pueden ser obtenidos a partir de los derivados alílicos de fórmula XVI a través de ya sea epoxidación Shi quiral empleando una quetona quiral tal como se describe en *Acc. Chem Res.* (2004), 37, 488–496 o mediante *cis*-dihidroxiación quiral empleando mezclas AD usando la técnica general de reacción 10 seguida de la formación del mesilato del alcohol primario empleando la técnica general de reacción 8 y formación de epóxido bajo condiciones básicas.

20 Los epóxidos de fórmula IV también pueden ser obtenidos (Esquema 1) mediante la reacción de las aminas de fórmula IX con epíclorhidrina, u opcionalmente con uno de los dos enantiómeros de epíclorhidrina, opcionalmente en presencia de MgSO₄, seguido de la formación de epóxido después de tratamiento con una base tal como *t*BuOK en DMF.

Los epóxidos de fórmula IV pueden entonces hacerse reaccionar con las aminas de fórmula G-NH₂, obteniéndose los compuestos de fórmula II.

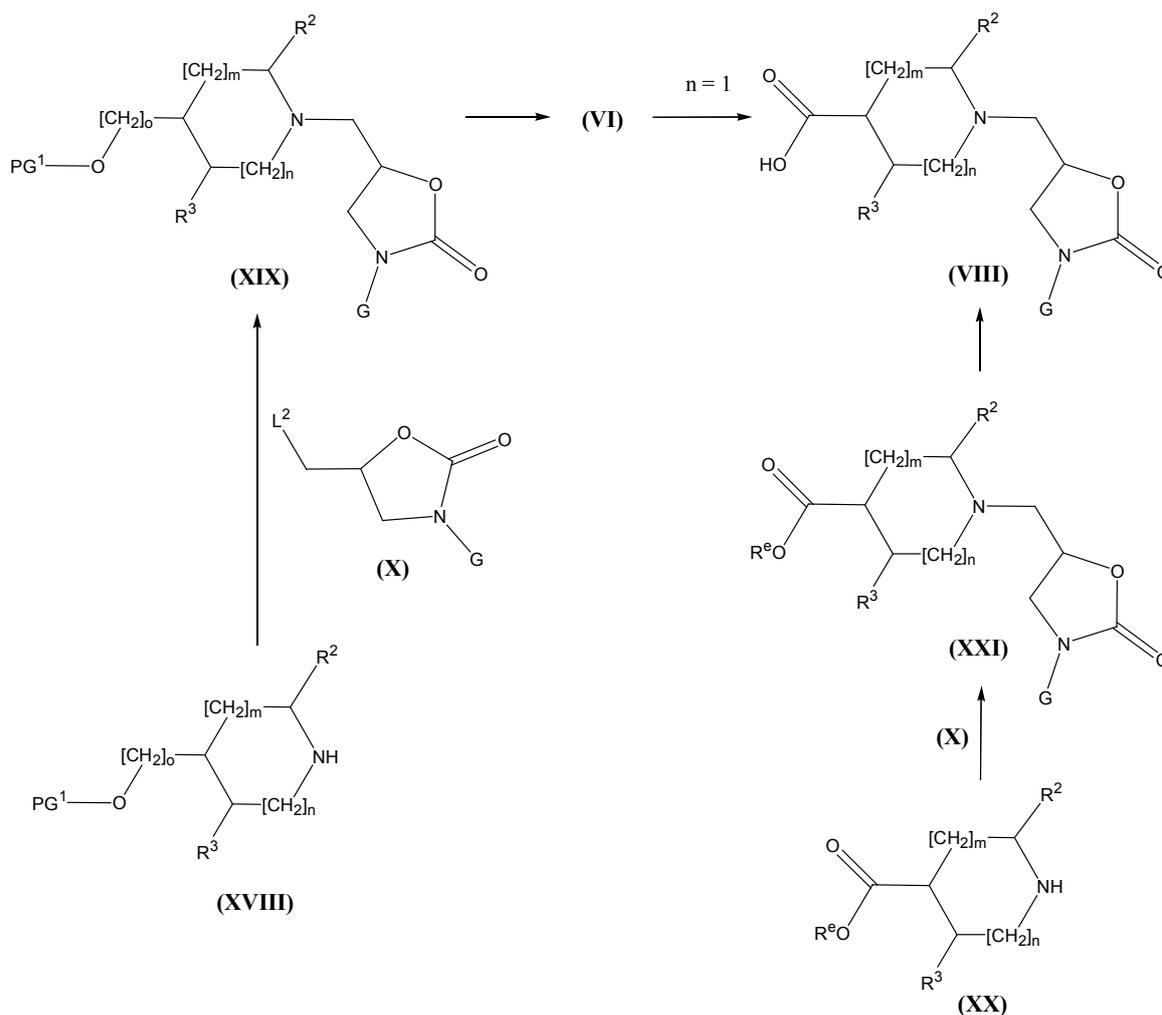
25 En el caso de que un *N*-óxido aromático o un *N*-óxido de amina terciaria sea formado durante una etapa de oxidación, puede ser reducido a la naftiridina, quinolina o quinazolina correspondiente o a la amina terciaria correspondiente mediante desoxigenación con polvo de Zn en medio ácido y anhídrido fórmico acético respectivamente tal como se describe en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007), (17), 3322–3329 y *Chemistry Letters* (1985), 10, 1517–1520.

30 Preparación de los compuestos de fórmula V:

Los carbamatos de fórmula V pueden ser preparados a partir de las aminas correspondientes (usualmente disponibles en el comercio) de fórmula G-NH₂ siguiendo la técnica general de reacción 1.

Preparación de los compuestos de fórmulas VI y VIII:

35 Los compuestos de fórmulas VI y VIII pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 2, dado a continuación.



Esquema 2

En el Esquema 2, PG¹ representa un grupo protector de sililo tal como TBDMS o TBDPS, R^e representa un grupo alquilo tal como metilo o etilo o un grupo bencilo.

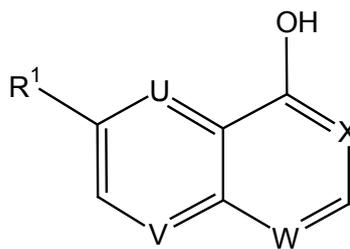
5 Las aminas de fórmula XVIII pueden hacerse reaccionar (Esquema 2) con los derivados de fórmula X en las cuales L² representa OMs, OTf, OTs, cloro, bromo o yodo siguiendo la técnica general de reacción 7. Los compuestos de fórmula VI son obtenidos mediante desprotección del intermediario de fórmula XIX siguiendo la técnica general de reacción 3.

10 Los compuestos de fórmula VIII pueden ser obtenidos mediante hidrólisis de éster de los intermediarios de fórmula XXI siguiendo la técnica general de reacción 15. También pueden ser obtenidos mediante la oxidación de los compuestos de fórmula VI en los cuales n = 1 empleando la técnica general de reacción 13. Los compuestos de fórmula XXI son obtenidos a partir de los intermediarios de fórmula XX y X (en los cuales L² representa OMs, OTf, OTs, cloro, bromo o yodo) empleando la técnica general de reacción 7.

Preparación de los compuestos de fórmula VII:

15 Los derivados quinolina, [1,5]-naftiridina, quinazolina y quinoxalina requeridos de fórmula VII en los cuales L¹ representa Br o están disponibles en el comercio o pueden ser preparados siguiendo procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos en los cuales L¹ = Br, W = N y X = V = U = CH son preparados de acuerdo con el documento WO 2003/087098, los compuestos en los cuales L¹ = Br, W = V = N y X = U = CH son preparados de acuerdo con el documento WO 2006/032466, los compuestos en los cuales L¹ = Br, X = N y U = V = W = CH o en
 20 los cuales L¹ = Cl, W = N y X = V = U = CH son preparados de acuerdo con el documento WO 2004/089947, y los compuestos en los cuales L¹ = Cl, V = N y X = W = U = CH son preparados de acuerdo con el documento WO 2005/019215.

Los compuestos de fórmula VII en los cuales L¹ = Br pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula VIIb



VIIb

mediante reacción con PBr_3 en DMF a una temperatura de aproximadamente 40°C .

- 5 Los compuestos de fórmula VII en los cuales $\text{L}^1 = \text{OTf}$ pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula VIIb tal como se definen anteriormente mediante reacción con Tf_2O (empleando la técnica general de reacción 8) o N,N-bis(trifluorometansulfonyl)anilina en presencia de TEA.

Preparación de los compuestos de fórmula VIIa:

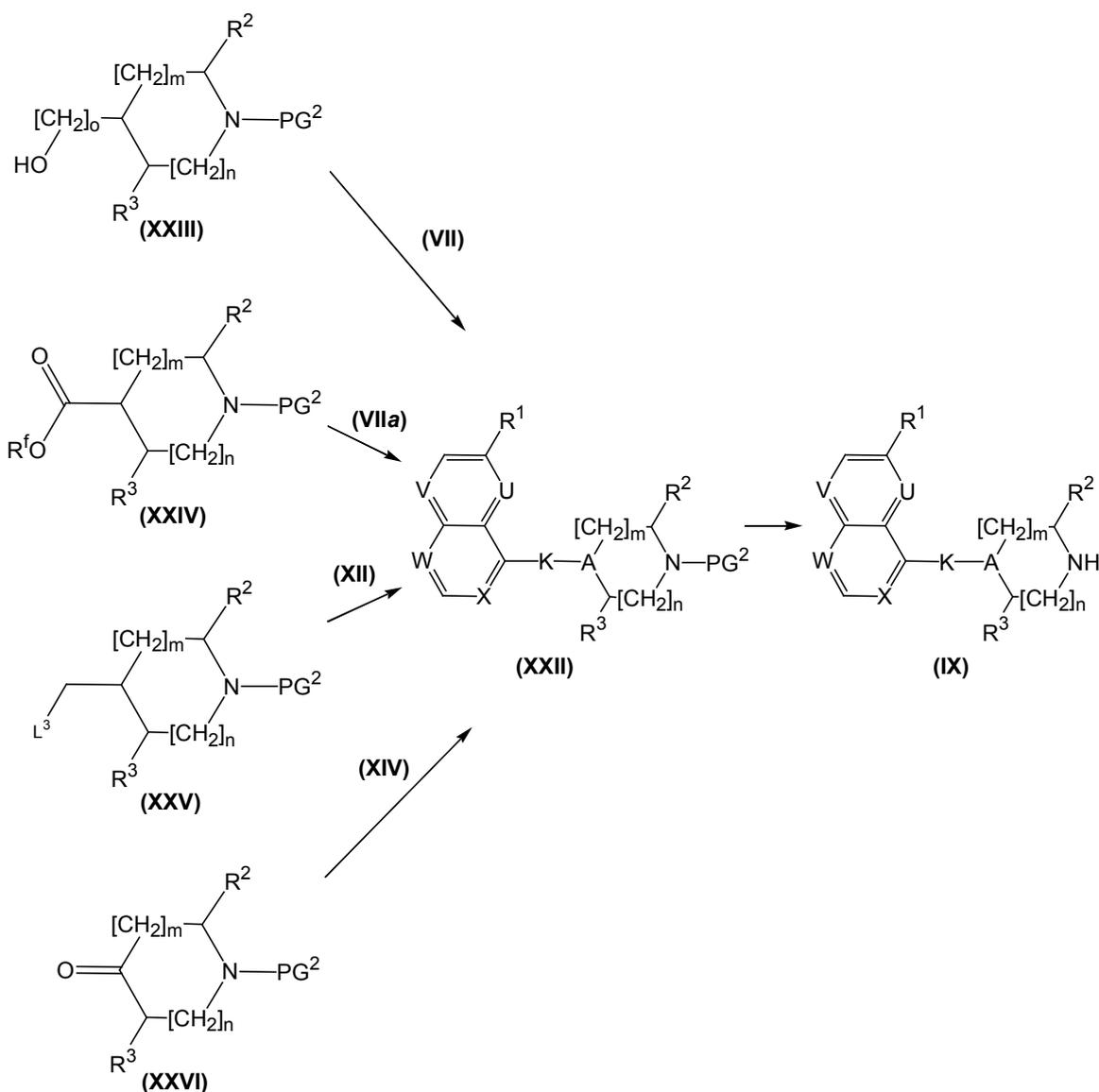
- 10 Los compuestos de fórmula VIIa pueden ser obtenidos mediante la reacción de los compuestos correspondientes de fórmula VII en los cuales L^1 representa OTf con amoníaco en un solvente tal como DCM o THF, o con clorhidrato de n-propilamina en piridina entre -20°C y 100°C (R. Radinov, *Synthesis* (1986), 886). Los derivados 4-aminoquinazolina de fórmula VIIa también pueden ser obtenidos a partir de los compuestos correspondientes de fórmula VII en los cuales L^1 representa cloruro mediante reacción con amoníaco bajo las mismas condiciones.

Preparación de los compuestos de fórmula VIIb:

- 15 Los compuestos de fórmula VIIb están disponibles en el comercio o pueden ser preparados de acuerdo con las rutas descritas en los documentos WO 2006/32466 ($\text{V} = \text{N}$ y $\text{X} = \text{U} = \text{W} = \text{CH}$) o WO 2004/02490 ($\text{U} = \text{V} = \text{N}$ y $\text{X} = \text{W} = \text{CH}$).

Preparación de los compuestos de fórmula IX:

Los compuestos de fórmula IX pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 3, dado a continuación.



Esquema 3

En el Esquema 3, PG² representa un grupo protector de amina tal como Cbz o Boc.

5 Los compuestos de fórmula IX pueden ser obtenidos (Esquema 3) mediante la desprotección de los compuestos de fórmula XXII siguiendo la técnica general de reacción 11.

Los compuestos de fórmula XXII en los cuales K es O(CH₂)_n y n es 0 ó 1 pueden ser obtenidos (Esquema 3) mediante la reacción de derivados de fórmula VII en los cuales L¹ representa bromuro o OTf con los alcoholes de fórmula XXIII en los cuales n es 0 ó 1, tal como se describe en la sección c) de "Preparación de los compuestos de fórmula I".

10 Los compuestos de fórmula XXII en los cuales K es NHCO pueden ser obtenidos (Esquema 3) mediante la reacción de los derivados amina de fórmula VIIa con los ácidos de fórmula XXIV en los cuales R^f es H, tal como se describe en "Preparación de los compuestos de fórmula I", sección d).

15 Los compuestos de fórmula XXII en los cuales K es CH=CH pueden ser obtenidos (Esquema 3) mediante la reacción de los aldehídos de fórmula XII con los compuestos de fórmula XXV en los cuales L³ representa P⁺Ph₃ Hal⁻ o SO₂R^d, en donde R^d es 1-fenil-1H-tetrazol-5-ilo o benzotiazol-2-ilo, Hal representa un átomo halógeno, tal como se describe en "Preparación de los compuestos de fórmula I", sección f).

Los compuestos de fórmula XXII en los cuales K-A es CH=C (*i.e.* en los cuales K representa CHR⁵, A representa CR⁴ y R⁴ en conjunto con R⁵ forma un enlace) pueden ser obtenidos (Esquema 3) mediante la reacción de los derivados quetona de fórmula XXVI con los compuestos de fórmula XIV en los cuales L⁴ representa P⁺Ph₃ Hal⁻, en

donde Hal representa un halógeno, tal como se describe en "Preparación de los compuestos de fórmula I", sección g).

5 Los compuestos de fórmula XXII en los cuales K es CH₂CH₂ pueden ser obtenidos mediante hidrogenación de los derivados de fórmula XXII en los cuales K es CH=CH tal como se describe en "Preparación de los compuestos de fórmula I", sección i). Sin embargo, en el caso particular en el cual PG² es Cbz, los compuestos de fórmula IX en los cuales K es CH₂CH₂ se obtienen directamente.

Además, los compuestos de fórmula XXII en los cuales KA es CHOHC(OH) pueden ser obtenidos mediante cis-hidroxilación de los derivados de fórmula XXII en los cuales KA es CH=C tal como se describe en "Preparación de los compuestos de fórmula I", sección k).

10 Preparación de los compuestos de fórmula X:

Los compuestos de fórmula X pueden ser obtenidos tanto mediante la abertura de éter de tert-butildimetilsilil glicidilo con las aminas de fórmula G-NH₂ seguida de la formación de oxazolidinona siguiendo el procedimiento descrito en la sección a) de "Preparación de los compuestos de fórmula I", y la remoción del grupo protector TBDMS siguiendo la técnica general de reacción 3, o a partir de los carbamatos de fórmula V y glicidil butirato siguiendo la técnica general de reacción 4, reacción que es seguida por la conversión del grupo hidroxilo en un grupo OMs, OTf, OTs, cloruro, bromuro o yoduro empleando los procedimientos descritos bajo la técnica general de reacción 8.

Preparación de los compuestos de fórmula XI:

20 Los compuestos de fórmula XI en los cuales L³ es PPh₃⁺Hal⁻ se obtienen a partir de los compuestos de fórmula VI en los cuales o = 1 después de la transformación de la función alcohol en su mesilato y halogenuro correspondiente siguiendo la técnica general de reacción 8 y reacción con PPh₃. Los compuestos de fórmula XI en los cuales L³ es SO₂R^d se obtienen a partir del alcohol de fórmula VI en el cual o = 1 siguiendo la técnica general de reacción 14, sección acoplamiento de Julia.

Preparación de los compuestos de fórmula XIa:

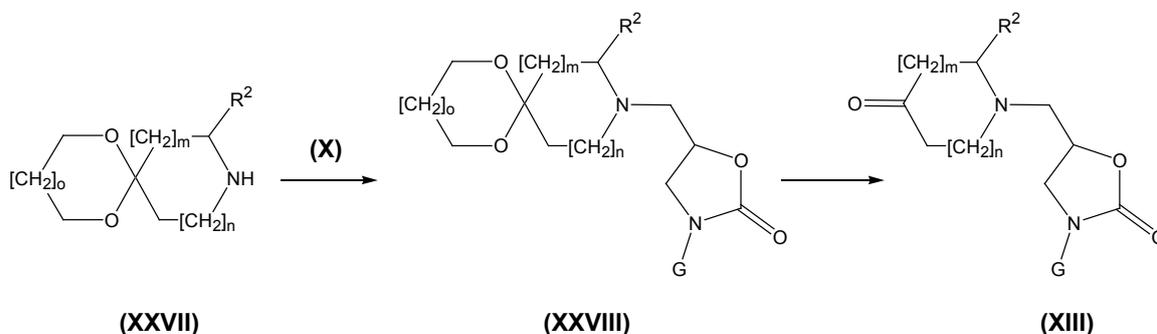
25 Los compuestos de fórmula XIa se obtienen mediante la transformación de los compuestos de fórmula VI en sus mesilatos correspondientes empleando la técnica general de reacción 8 seguida por reacción con azida de sodio y reducción del grupo azida en su amina correspondiente con PPh₃ y agua.

Preparación de los compuestos de fórmula XII:

30 Los derivados quinolina, [1,5]-naftiridina, quinoxalina y quinazolina requeridos de fórmula XII en los cuales R¹ es OMe están ya sea disponibles en el comercio o pueden ser preparados siguiendo procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos en los cuales U = W = N y X = V = CH son preparados de acuerdo con el documento WO 2006/032466, los compuestos en los cuales V = N y W = X = U = CH son preparados de acuerdo con el documento WO 2006/032466, los compuestos en los cuales U = V = N y W = X = CH son preparados de acuerdo con el documento WO 2006/021448 y los compuestos en los cuales U = N y V = W = X = CH son preparados de acuerdo con el documento WO 2006/046552.

35 Preparación de los compuestos de fórmula XIII:

Los compuestos de fórmula XIII en los cuales R³ es H pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 4 a continuación.



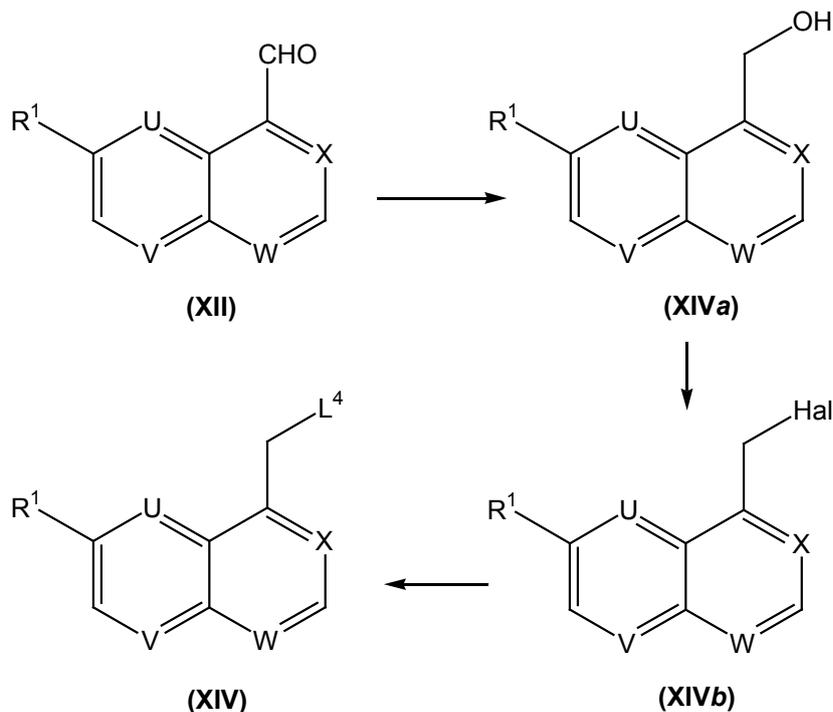
Esquema 4

40 En el Esquema 4, o representa 0 ó 1.

Los compuestos de fórmula XIII pueden ser obtenidos (Esquema 4) mediante desprotección ácida de la función quetal de los compuestos de fórmula XXVIII siguiendo la técnica general de reacción 12. Los compuestos de fórmula XXVIII se obtienen a partir de los compuestos de fórmulas XXVII y X empleando la técnica general de reacción 7.

Preparación de los compuestos de fórmula XIV:

- 5 Los derivados quinolina, [1,5]-naftiridina, quinoxalina y quinazolina requeridos de fórmula XIV en los cuales R^1 es OMe y L^4 es $P^+PH_3 Hal^-$ pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 5 a continuación.



- 10 Los compuestos de fórmula XII pueden ser reducidos (Esquema 5) en los alcoholes de fórmula XIVa (técnica general de reacción 16) que pueden ser convertidos en los compuestos correspondientes de fórmula XIVb en los cuales Hal es halógeno (por ejemplo, cuando Hal es bromuro, mediante reacción con PBr_3). Los compuestos de fórmula XIV pueden entonces ser obtenidos mediante reacción de los compuestos de fórmula XIVb con PPh_3 .

Preparación de los compuestos de fórmula XV:

- 15 Los intermediarios de fórmula XV pueden ser obtenidos mediante la reacción de los epóxidos de fórmula IV con azida de sodio seguida de hidrogenación empleando un catalizador metal noble tal como Pd/C y ya sea reacción con CDI o transformación posterior en su carbamato correspondiente con CbzCl o Boc_2O . El anillo oxazolidinona es entonces formado mediante reacción posterior con NaH. También se pueden obtener mediante la reacción de los compuestos de fórmula IX con bencilo oxiran-2-ilmetilcarbamato o uno de sus enantiómeros siguiendo la técnica general de reacción 4 antes de tratar con NaH.

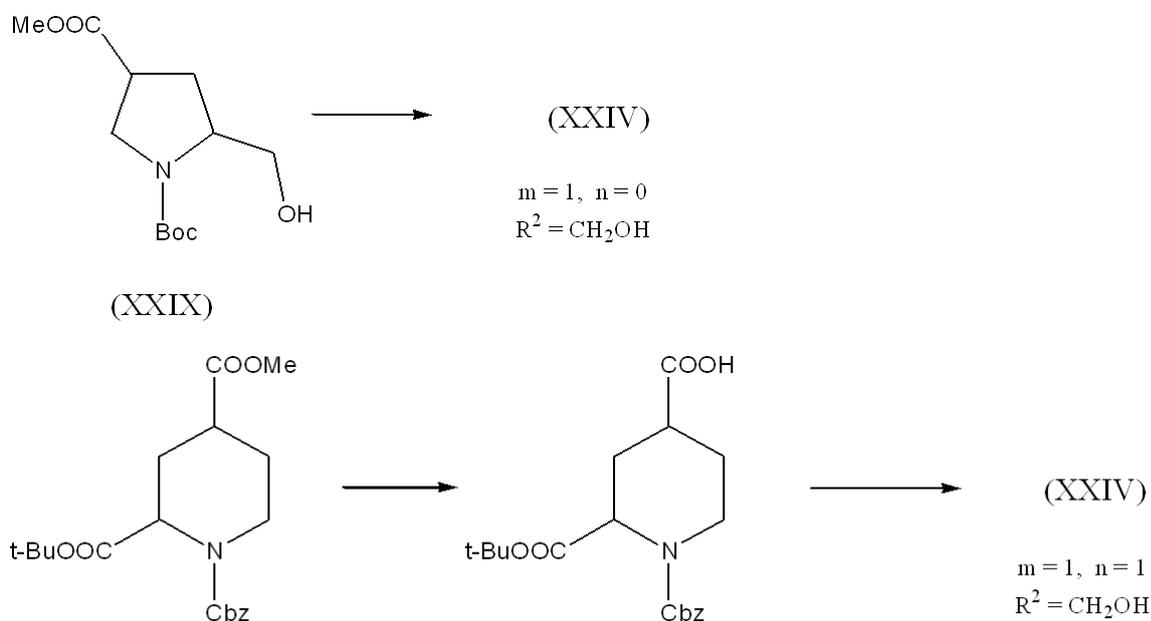
- 20 Preparación de los compuestos iniciales:

Los compuestos de fórmula XVI pueden ser obtenidos mediante alquilación de los compuestos de fórmula IX con alilbromuro en presencia de una base tal como TEA.

- 25 Los compuestos de fórmula XVIII pueden ser obtenidos mediante protección de los alcoholes de fórmula XXIII siguiendo la técnica general de reacción 2 seguida de la remoción del grupo amina protector siguiendo la técnica general de reacción 11.

Los compuestos de fórmula XX pueden ser obtenidos mediante la desprotección de los compuestos de fórmula XXIV siguiendo la técnica general de reacción 11. Los compuestos de fórmula XXIV en los cuales R^f es metilo pueden ser obtenidos mediante esterificación de los ácidos carboxílicos de fórmula XXIV en los cuales R^f es H, por ejemplo esterificación con diazometano o TMS diazometano.

- Los compuestos de fórmula XXIII en los cuales $o = 0$ pueden ser obtenidos mediante reducción de la función quetona de los derivados de fórmula XXVI siguiendo la técnica general de reacción 16. Los compuestos de fórmula XXIII en los cuales $o = 1$ pueden ser obtenidos mediante la reducción de la función éster de los compuestos de fórmula XXIV en los cuales R^f es metilo siguiendo la técnica general de reacción 17. Los compuestos de fórmula XXIII en los cuales $o = 0$, $m = n = 1$, $R^3 = H$ y R^2 es CH_2N_3 pueden ser obtenidos a partir de los tert-butil ésteres de ácidos 4-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-(hidroximetil)-1-piperidincarboxílicos correspondientes preparados tal como se describe en el documento WO 2007/122103 después de transformación en sus mesilatos correspondientes (siguiendo la técnica general de reacción 8 y reacción con azida de sodio) y remoción del grupo Boc protector tal como se describe en la técnica general de reacción 11. Los compuestos de fórmula XXIII en los cuales $o = 0$, $m = n = 1$, $R^2 = H$ y R^3 es NH_2 pueden ser obtenidos mediante reducción de los tert-butil 3-azido-4-hidroxi-1-piperidin carboxilatos correspondientes (preparados de acuerdo con el documento WO 02/096426) empleando el procedimiento mencionado anteriormente seguido de la remoción adicional del grupo Boc protector tal como se describe en la técnica general de reacción 11. Los compuestos de fórmula XXIII en los cuales $o = 1$, $m = n = 1$, $R^2 = H$ y R^3 es NH_2 pueden ser preparados de acuerdo con el documento WO 01/81347.
- Los ácidos carboxílicos de fórmula XXIV en los cuales R^f es H, R^2 es H, R^3 es H, PG^2 es Cbz y $m = n = 0$, $m = n = 1$ o $m = 1$ y $n = 0$ están disponibles en el comercio. Los demás ácidos carboxílicos de fórmula XXIV pueden ser preparados tal como se resume en el Esquema 6, dado a continuación.



Esquema 6

- Los ácidos carboxílicos de fórmula XXIV en los cuales R^f es H, $m = n = 1$ o $m = 1$ y $n = 0$, R^2 es CH_2OH y R^3 es H pueden ser preparados (Esquema 6) a partir de los ésteres correspondientes de fórmula XXIX o XXX descritos en EP 334 244 y *Tetrahedron* (1995), 51(31), 8545-54 respectivamente, empleando procedimientos estándar (hidrólisis de éster siguiendo la técnica general de reacción 15 y hidrólisis de éster seguida por reducción de éster tal como se describe en la técnica general de reacción 17).

- Los precursores de los compuestos de fórmula XXV, i.e. los compuestos de fórmula XXV en los cuales L^3 sería OMs, OTs o halógeno tales como yoduro pueden ser obtenidos a partir de los alcoholes de fórmula XXIII en los cuales $o = 1$ siguiendo la técnica general de reacción 8. Los compuestos de fórmula XXV en los cuales L^3 es $PPh_3^+Hal^-$ son obtenidos mediante la reacción de dichos precursores (L^3 siendo halógeno) con PPh_3 . Los compuestos de fórmula XXV en los cuales L^3 es SO_2R^d pueden ser obtenidos a partir de dichos precursores siguiendo la técnica general de reacción 14, sección acoplamiento de Julia.

- Las quetonas de fórmula XXVI en las cuales R^2 es H, PG_2 es Cbz y $m = n = 0$, $m = n = 1$ o $m = 1$ y $n = 0$ están disponibles en el comercio. Las quetonas de fórmula XXVI en las cuales $m = n = 1$ o $m = 1$ y $n = 0$, y R^2 es CH_2OH pueden ser preparadas a partir de los ésteres disponibles en el comercio ($R^2 = COOalquil$) mediante reducción siguiendo la técnica general de reacción 17.

Los compuestos de fórmula XXVII pueden ser obtenidos mediante la protección de la función quetona de los compuestos de fórmula XXVI con etandiol o 1,3-propanediol en presencia de p-TsOH, seguida de la remoción del grupo protector de amina tal como se describe en la técnica general de reacción 11.

En los siguientes Ejemplos se describen formas de realización particulares de la invención, las cuales sirven para ilustrar la invención en mayor detalle sin limitar su alcance de ninguna manera.

Ejemplos

Procedimientos generales:

5 **Procedimiento A: desprotección Boc:**

La amina Boc–protegida (1 mmol) se disolvió en DCM (2 mL). Se agregaron Et₃SiH (1,05 mmol) (opcional) y TFA (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró *in vacuo* y se dispuso en DCM/NH₄OH. La fase orgánica se lavó con agua, se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida.

Procedimiento B: alquilación de aminas con yoduros y mesilatos:

10 Una solución de la amina (1 mmol, en el caso de yoduros; 1–2 mmol en el caso de mesilatos), mesilato/yoduro (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calentó hasta 70°C hasta que la reacción se complete (1–3 días). Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente se agregaron agua y EA y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EA y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante
15 cromatografía de columna.

Procedimiento C: sustitución nucleofílica aromática de 4–cloro–6–metoxi–quinazolina:

A una solución del compuesto hidroxilo (1 mmol) y 4–cloro–6–metoxi–quinazolina (1 mmol) en NMP (2 mL) a 0°C se agregó NaH (1 mmol, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a 0°C hasta que la reacción se complete (usualmente 1–4 horas), se apagó con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron
20 varias veces con agua y solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna.

Procedimiento D: acoplamiento de amida con HATU:

A una solución de DIPEA (4 mmol) y de la amina (1 mmol) y el ácido (1 mmol) a ser acoplado en DMF (2 mL) se agregó HATU (2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la
25 reacción se completó. Se agregaron agua y EA, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua y solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna.

Procedimiento E: sustitución nucleofílica aromática:

Una mezcla del haluro de arilo o del triflato de arilo (1 mmol), la amina (1 mmol) y DIPEA (1,2 mmol) en NMP (4 mL) se calentó a 70–80°C hasta que la reacción se complete. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases
30 orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna.

Procedimiento F: Acoplamiento de Buchwald:

Se cargó un vial secado en horno con el bromuro de arilo o el cloruro de arilo (1 mmol), paladio(II)acetato (0,04 mmol), BINAP (0,08 mmol) o bis((2–difosfin)fenil)éter (0,08 mmol), K₃PO₄ (2,5 mmol) y amina (1 mmol). La
35 mezcla resultante se purgó con argón durante varios minutos. Entonces se agregó dioxano (1 mL) vía una jeringa y la suspensión resultante se purgó con argón durante 3 minutos. La mezcla se calentó entonces a 85°C hasta que la reacción se complete. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con EA/agua. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se
40 purificó mediante cromatografía de columna.

Procedimiento G: hidrogenación del grupo Cbz:

Una suspensión del bencil carbamato (1 mmol) en MeOH (6 mL) se hidrogenó empleando 5 ó 10% de Pd/C (200 mg) durante 2 horas. El catalizador se filtró y el queque de filtración se lavó abundantemente con MeOH y DCM. El filtrado se concentró bajo presión reducida.

45 **Procedimiento H: aminación reductiva:**

Una solución de la amina primaria (1 mmol) y aldehído o quetona (1 mmol) en DCE/MeOH 1:1 (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó NaBH₄ (2–5 equivalentes) y se dejó que la reacción continúe durante otra hora. La reacción se diluyó con DCM y NH₄OH acuoso. La fase orgánica se lavó con agua, se secó empleando MgSO₄ y se concentró.

Preparaciones:**Preparación A: (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico:**

A.i. 6-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-propilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

5 A una solución de tert-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxil)-silano (13,0 g, 69 mmol) en acetonitrilo (220 mL) se agregó LiClO₄ (22 g, 207 mmol). Se agregó 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (11,4 g, 64 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/25/2 → 1000/100/2) para obtener el compuesto como una espuma café pálido (11,16 g, 44% de rendimiento).

10 MS (ESI, m/z): 369,3 [M+H⁺].

A.ii. 6-[(S)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

15 Una solución del intermediario A.i (11,60 g, 30 mmol) y CDI (5,57 g, 33 mmol) en THF (130 mL) se calentó a 50°C durante 2 horas, la mezcla se concentró *in vacuo* y se particionó empleando EA y agua. Algo del producto cristalizado se filtró y se lavó con H₂O y EA para proveer 5,21 g de producto. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer 2,28 g adicionales de producto (general 7,49 g de un sólido blancuzco, 63% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 395,1 [M+H⁺].

A.iii. 6-((S)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

20 Una suspensión del intermediario A.ii (11,49 g, 29,1 mmol) en THF (29 mL) se trató con TBAF (1 M en THF, 29,1 mL). La solución amarilla se agitó a 0°C durante 3 horas y luego se particionó empleando agua y EA. Algo del producto cristalizado se filtró y se lavó con H₂O y EA para proveer 6,49 g de producto. La fase acuosa se extractó con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron empleando MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se trituró con EA para proveer 1,23 g adicionales de producto (general 7,72 g de un sólido blancuzco, 95% de rendimiento).

25 MS (ESI, m/z): 281,3 [M+H⁺].

A.iv. (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico:

30 Una solución del intermediario A.iii (2,77 g, 9,88 mmol) en DCM anhidro (100 mL) y DIPEA (4,7 mL, 28,2 mmol) se enfrió hasta 0°C y se agregó MsCl (1,07 mL, 13,8 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó agua y la mezcla se extractó con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo amarillo se trituró con EA/DCM/éter para obtener el compuesto como un sólido incoloro (2,45 g, 69 % de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-d₆) □: 10,57 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,13 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 9,4, 6,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

35 MS (ESI, m/z): 359,3 [M+H⁺].

Preparación B: 6-((S)-5-yodometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

B.i. (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido toluen-4-sulfónico:

40 A una solución del intermediario A.iii (3,2 g, 11,5 mmol) y DMAP (1,40 g, 11,5 mmol) en DCM (80 mL) enfriada hasta 0°C se agregaron TEA (4,6 mL, 33,3 mmol) y una solución de TsCl (2,2 g, 11,5 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche después de lo cual se agregó agua. El sólido resultante se filtró para obtener el compuesto como un sólido castaño claro (4,19 g, 84% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 435,2 [M+H⁺].

B.ii. 6-((S)-5-yodometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

45 Una suspensión del intermediario B.i (4,19 g, 9,64 mmol) y NaI (5,78 g, 38,57 mmol) en acetona (70 mL) se sometió a reflujo durante 5 horas. El solvente se evaporó y el residuo se extractó con agua/DCM, precipitando de esta manera el producto deseado como un sólido rosado claro (3,39 g, 90% de rendimiento).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 10,54 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,11 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,57 (m, 3H), 3,43 (s, 2H).

MS (ESI, m/z): 391,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación C: 6-((R)-5-yodometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 5 A partir de tert-butil-dimetil-((R)-1-oxiranilmetoxil)-silano y empleando el procedimiento de la preparación B, etapa B.ii, el compuesto del título (antípoda enantiomérico del compuesto de la Preparación B) se obtuvo como un sólido blancuzco (120 mg, 33% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 391,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

- 10 **Preparación D: (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico:**

D.i. 6-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-propilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

A partir de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y empleando el procedimiento de la preparación A, etapa A.i., el compuesto del título se obtuvo como una espuma café pálido (5,2 g, 66% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 353,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

- 15 D.ii. 6-[(S)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermediario D.i y empleando el procedimiento de la preparación A, etapa A.ii, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (5,15 g, 91% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 379,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

D.iii. 6-[(S)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 20 A partir del intermediario D.ii y empleando el procedimiento de la preparación A, etapa A.iii, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (3,14 g, 87% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 265,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

D.iv. (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico:

- 25 A partir del intermediario D.iii y empleando el procedimiento de la preparación A, etapa A.iv, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco (1,40 g, 44% de rendimiento).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 10,72 (s, 1 H), 7,29 (dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,11 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 343,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

- 30 **Preparación E: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-yodometil-oxazolidin-2-ona:**

E.i. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona:

- 35 Una solución de bencil éster de ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (3,0 g, 10,5 mmol) en THF (60 mL) se enfrió hasta -78 °C antes de la adición gota a gota de $n\text{-BuLi}$ (5,1 mL de una solución 2,5 M en hexanos, 1,2 equivalentes). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y luego se entibió hasta -15 °C. A esta temperatura se agregó gota a gota (S)-glicidil butirato (1,98 g, 1,2 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó Cs_2CO_3 (la punta de una espátula) y la mezcla se calentó hasta 40 °C hasta la conversión completa. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con solución saturada de NH_4Cl y agua. La fase orgánica se secó empleando MgSO_4 y se concentró. El compuesto se purifica mediante cromatografía de columna (Hex/EA 2:1, 1:1) proveyendo el intermediario deseado como un sólido castaño claro (1,09 g, 41% de rendimiento).

- 40 ^1H RMN (DMSO d_6) δ : 7,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 2,5, 8,9$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 4,10-3,90 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H).

E.ii. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico:

Una solución del intermediario E.i (1 g, 4 mmol) en DCM (20 mL) se enfrió hasta 0°C. Se agregaron DIPEA (0,62 g, 1,2 equivalentes) y MsCl (0,502 g, 1,1 equivalente) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró para proveer el mesilato del título como un sólido incoloro (1,26 g, 97% de rendimiento), que se empleó en la etapa siguiente sin mayor purificación.

MS (ESI, m/z): 329,8 [M+H⁺].

E.iii. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-yodometil-oxazolidin-2-ona:

Una mezcla del intermediario E.ii (509 mg, 1,55 mmol) y NaI (927 mg, 6,18 mmol) en acetona (10 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con agua/DCM. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto como un sólido castaño claro pálido (393 mg, 70% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 4,24 (s, 4 H), 4,10 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,72 (dd, J = 9,1, 5,9 Hz, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H).

MS (ESI, m/z): 362,1 [M+H⁺].

15 Preparación F: ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxílico:

A una solución del intermediario E.i (985 mg, 3,92 mmol) en agua/MeCN 1:1 (20 mL) enfriada hasta 0°C se agregó diacetoxiyodobenceno (2,83 g, 2,2 equivalentes) y TEMPO (122 mg, 0,2 equivalentes). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregaron EA y Na₂CO₃ saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó una vez más con EA y luego se acidificó cuidadosamente con HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto del título como un sólido incoloro (847 mg, 81% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 266,3 [M+H⁺].

Ejemplos:

25 Ejemplo 1: 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

1.i. *tert*-butil éster de ácido 3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-acetidin-1-carboxílico:

Se agregó gota a gota DIAD (0,69 mL, 3,45 mmol) a una suspensión de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ol (507 mg, 2,88 mmol), *tert*-butil éster de ácido 3-hidroxi-acetidin-1-carboxílico (producto comercial, 500 mg, 2,88 mmol) y PPh₃ (906 mg, 3,45 mmol) en THF (5 mL). Se formó una solución clara, la que se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna (Hex/EA 1:1) para obtener el intermediario del título como un sólido amarillo (590 mg, 62% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 332,4 [M+H⁺].

1.ii. 8-(acetidin-3-iloxi)-2-metoxi-[1,5]naftiridina:

35 A partir del intermediario 1.i y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un sólido amarillo (172 mg, 42% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 232,5 [M+H⁺].

1.iii. 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

40 A partir del intermediario 1.ii y del compuesto de la preparación B y empleando el procedimiento B, se obtuvo el producto deseado como un sólido incoloro (5 mg, 3% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,06 (m, 6H), 3,90 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,90 (m, 1H).

45 MS (ESI, m/z): 493,8 [M+H⁺].

Ejemplo 2: 6-((R)-5-((R)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*2.i. tert-butil éster de ácido (R)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico:*

5 A partir de tert-butil éster de ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (producto comercial) y 4-cloro-6-metoxi-quinazolina y empleando el procedimiento C, el producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (1,54 g, 42% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 346,2 [M+H⁺].

2.ii. 6-metoxi-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-quinazolina:

10 A partir del intermediario 2.i y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un sólido blancuzco (458 mg, 43% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 246,4 [M+H⁺].

2.iii. 6-((R)-5-((R)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

15 A partir del intermediario 2.ii y del compuesto de la preparación B y empleando el procedimiento B, el producto deseado se obtuvo como una espuma café (70 mg, 41% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 508,1 [M+H⁺].

Ejemplo 3: 6-((R)-5-((S)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido café (83 mg, 49% de rendimiento) a partir del antípoda enantiomérico del intermediario 2.ii y empleando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.iii.

MS (ESI, m/z): 508,2 [M+H⁺].

Ejemplo 4: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((RS)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil)-oxazolidin-2-ona:

25 El compuesto del título se obtuvo como una espuma amarillo pálido (33 mg, 32% de rendimiento) a partir del racemato del intermediario 2.ii y empleando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.iii.

MS (ESI, m/z): 479,3 [M+H⁺].

Ejemplo 5: 6-((R)-5-((2S,4S)-2-hidroximetil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*5.i. tert-butil éster de ácido (2S,4S)-2-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico:*

30 A una solución agitada de tert-butil éster de ácido (S)-2-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-4-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (50 g, 16,7 mmol; preparada de acuerdo con el documento WO 2007/017828) en MeOH (40 mL) se agregó NaBH₄ (1,90 g, 3 equivalentes) en porciones durante 30 minutos a 0-5°C. La mezcla se agitó a 10°C durante 2 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el intermediario del título como un sólido castaño claro (4,13 g, 82% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 4,42 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,21 (s, 9H).

MS (ESI, m/z): 302,2 [M+H⁺].

5.ii. tert-butil éster de ácido (2S,4S)-2-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico:

40 A partir del intermediario 5.i y empleando el procedimiento C, se obtuvo el intermediario deseado como una espuma amarillo pálido (1,56 g, 56% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 460,0 [M+H⁺].

5.iii. tert-butil éster de ácido (2S,4S)-2-hidroximetil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico:

Se agregó lentamente DIBAH (1,92 mL, 1,7 M en tolueno) a una solución del intermediario 5.ii (500 mg, 1,1 mmol) en tolueno (16 mL) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas, se apagó mediante la adición gota a gota de solución saturada de sal de Rochelle (1,5 mL). La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se diluyó con EA. La fase orgánica se secó empleando MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener el intermediario del título como un sólido amarillo pálido (440 mg, 100% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 376,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5. iv. [(2S,4S)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-2-il]-metanol:

A partir del intermediario 5.iii y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un sólido amarillo pálido (162 mg, 50% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 276,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5. v. 6-[(R)-5-[(2S,4S)-2-hidroximetil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 5.iv y del compuesto de la preparación B y empleando el procedimiento B, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora (40 mg, 41% de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,22 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 538,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 6: 6-[(R)-5-[(2S,4S)-2-azidometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

6. i. tert-butil éster de ácido (2S,4S)-2-azidometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico:

Una solución levemente amarilla del intermediario 5.iii (603 mg, 1,61 mmol) en DCM anhidro (7 mL) y DIPEA (0,825 mL, 3 equivalentes) se enfrió hasta 0°C y se agregó gota a gota MsCl (0,15 mL, 1,2 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó empleando MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. A una solución del mesilato crudo en DMF (6 mL) se agregó NaN_3 (165 mg, 1,5 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante toda la noche. El solvente se evaporó a sequedad y se disolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó empleando MgSO_4 y se evaporó bajo presión reducida para obtener el intermediario del título como un aceite café (621 mg, 92% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 401,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

6. ii. 4-[(3S,5S)-5-azidometil-pirrolidin-3-iloxi]-6-metoxi-quinazolina:

A partir del intermediario 6.i y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un aceite café (465 mg, 100% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 302,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

6. iii. 6-[(R)-5-[(2S,4S)-2-azidometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 6.ii y del compuesto de la preparación B, y empleando el procedimiento B, el producto deseado se obtuvo como una espuma amarillo pálido (131 mg, 30% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 563,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 7: (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido 1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetidin-3-carboxílico:

7. i. tert-butil éster de ácido 3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilcarbamoil)-acetidin-1-carboxílico:

A partir de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamina y mono-tert-butil éster de ácido acetidin-1,3-dicarboxílico y empleando el procedimiento D, se obtuvo el producto deseado como un sólido castaño claro (1,60 g, 60% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 359,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

7.ii. (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido acetidin-3-carboxílico:

A partir del intermediario 7.i y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un sólido café (1,25 g, 100% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 10,35 (br, s, 1H), 8,71 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,97 (m, 4H), 3,55 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 259,3 [M+H⁺].

7.iii. (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido 1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetidin-3-carboxílico:

A partir del intermediario 7.ii y del compuesto de la preparación A y empleando el procedimiento B, el producto deseado se obtuvo como una espuma amarillo pálido (37 mg, 34% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 521,4 [M+H⁺].

Ejemplo 8: (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido (RS)-1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico:

El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (25 mg, 22% de rendimiento) empleando los procedimientos del Ejemplo 7, sin embargo comenzando la secuencia de síntesis con 1-tert-butil éster de ácido rac-pirrolidin-1,3-dicarboxílico.

MS (ESI, m/z): 535,4 [M+H⁺].

Ejemplo 9: 6-((R)-5-((RS)-3-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

9.i. tert-butil éster de ácido (RS)-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-sulfonilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico:

A una solución de 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (5,92 g, 33 mmol) en EtOH (80 mL) se agregó KOH (2,1 g, 38 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregó tert-butil éster de ácido (RS)-3-yodometil-pirrolidin-1-carboxílico (9,0 g, 29 mmol) y se continuó el reflujo durante 3 horas. Se agregó agua (70 mL) y la mayor parte del EtOH se retiró bajo presión reducida. El residuo se extractó con EA y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. Al sulfuro crudo así obtenido en EtOH (200 mL) se agregó molibdato de amonio (7,0 g, 0,2 equivalentes) y H₂O₂ al 30% (15 mL) y la mezcla se calentó hasta 65°C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. Se agregó agua (500 mL) y la mayor parte del EtOH se retiró bajo presión reducida. El residuo se extractó con EA. La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ al 10%, agua y solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el intermediario del título como un aceite amarillo pálido (9,48 g, 85% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 394,3 [M+H⁺].

9.ii. tert-butil éster de ácido (RS)-3-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-pirrolidin-1-carboxílico:

A una suspensión de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (2,0 g, 10,6 mmol) y del intermediario 9.i (4,40 g, 1,05 equivalentes) en 1,2-DME (60 mL), enfriada hasta -78 °C, se agregó una solución de KHMDS (0,5 M en tolueno, 34 mL) gota a gota. La mezcla se agitó 1 hora a esta temperatura antes de entibiar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos adicionales, se agregaron agua (150 mL) y EA (150 mL). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extractó dos veces con EA (200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Hept-EA 1-1) para obtener el intermediario del título como un aceite amarillo (2,1 g, 56% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 356,3 [M+H⁺].

9.iii. (RS)-2-metoxi-8-((E)-2-pirrolidin-3-il-vinil)-[1,5]naftiridina:

A partir del intermediario 9.ii y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un aceite amarillo (187 mg, 100% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 256,5 [M+H⁺].

9.iv. 6-((R)-5-((RS)-3-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 9.iii y del compuesto de la preparación A y empleando el procedimiento B, se obtuvo el producto deseado como un sólido amarillo pálido (28 mg, 22% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,67 (dd, J = 4,4, 2,3 Hz, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 4,7, 2,9 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 3,87 (ddd, J = 8,8, 6,7, 4,7 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,20–2,80 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,81 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 518,3 [M+H⁺].

Ejemplo 10: 6-((R)-5-((RS)-3-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

10 *10.i. tert-butil éster de ácido (RS)-3-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-carboxílico:*

Una solución del intermediario 9.ii (287 mg, 0,78 mmol) en EA (10 mL) se hidrogenó empleando Pd/C (10%; 100 mg) durante 1 hora. El catalizador se filtró y el queque de filtración se lavó con EA. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el intermediario del título como un aceite gris (267 mg, 96% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 358,3 [M+H⁺].

15 *10.ii. (RS)-2-metoxi-8-(2-pirrolidin-3-il-etil)-[1,5]naftiridina:*

A partir del intermediario 10.i y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un aceite amarillo (165 mg, 86% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 258,2 [M+H⁺].

20 *10.iii. 6-((R)-5-((RS)-3-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

A partir del intermediario 10.ii y del intermediario A y empleando el procedimiento B, se obtuvo el producto deseado como un sólido incoloro (25 mg, 20% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 520,5 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 11: 6-((R)-5-((RS)-3-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

11.i. tert-butil éster de ácido (RS)-3-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-carboxílico:

30 A una suspensión del intermediario 9.ii (662 mg, 1,86 mmol) en tBuOH (10 mL) y agua (10 mL) se agregaron metansulfonamida (213 mg, 1,2 equivalentes) y AD-mix β (2,7 g). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EA. Las dos fases se decantaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHSO₃ acuoso al 10%, agua (50 mL) y solución salina, se secaron empleando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para obtener el intermediario del título como una espuma incolora (660 mg, 91% de rendimiento).

35 MS (ESI, m/z): 390,4 [M+H⁺].

11.ii. tert-butil éster de ácido (RS)-3-[(4R,5R)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-pirrolidin-1-carboxílico:

40 A una solución del intermediario 11.i (371 mg, 0,95 mmol) en THF (10 mL) se agregaron TsOH (199 mg, 1,1 equivalentes) y 2,2-dimetoxipropano (0,35 mL, 3 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Se agregaron bicarbonato de sodio saturado y EA. Las dos fases se decantaron y la fase acuosa se extrajo una vez con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron empleando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (DCM-MeOH-NH₄OH 1000-50-4) para obtener el intermediario del título como una espuma incolora (265 mg, 65% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 430,3 [M+H⁺].

45 *11.iii. 6-((R)-5-((RS)-3-[(4R,5R)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-pirrolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

A una solución enfriada a hielo del intermediario 11.ii.) (220 mg, 0,51 mmol) en DCM (3 mL), se agregaron gota a gota bajo N₂, 2,6-lutidina (0,24 mL, 4 equivalentes) y TBDMSOTf (0,24 mL, 2 equivalentes). Después de 1 hora a 0°C, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de bicarbonato de sodio y DCM. Las dos fases se decantaron y la fase orgánica se secó empleando MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad bajo presión reducida.

5 A una solución del silil carbamato así obtenido en THF (3 mL) se agregó TBAF (1 M en THF, 1,05 mL, 2 equivalentes). La reacción procedió durante 30 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (DCM–MeOH–NH₄OH 1000–100–8) para obtener un aceite amarillo (140 mg, 83% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 330,3 [M+H⁺].

La amina libre resultante (81 mg, 0,25 mmol) se hizo reaccionar con el compuesto de la preparación A empleando el procedimiento B para obtener el producto deseado como un aceite café (78 mg, 54% de rendimiento).

10 MS (ESI, m/z): 592,4 [M+H⁺].

11.iv. 6-((R)-5-((RS)-3-((1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-piperolidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H benzo[1,4]tiazin-3-ona:

15 Una solución del intermediario 11.iii (70 mg, 0,12 mmol) en TFA acuoso (80%, 2 mL) se agitó a 40 °C durante 1 hora. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo se dispuso en bicarbonato de sodio saturado. El sólido se retiró mediante filtración, se lavó con agua y se liofilizó. El residuo se sometió a cromatografía (DCM–MeOH–NH₄OH 1000–100–8) para obtener el compuesto como un sólido castaño claro (34 mg, 52%).

20 ¹H RMN (DMSO–d₆) δ: 10,52 (m, 1H), 8,74 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,02 (m, 5H), 3,68 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,65 (m, 6H), 1,81 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 552,5 [M+H⁺].

Ejemplo 12: 6-((R)-5-[4-(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

12.i. (3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metanol:

25 A una suspensión agitada de 3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído (5,0 g, 26,6 mmol, preparada de acuerdo con WO 2007/107965) en EtOH (200 mL) enfriada a 0°C, se agregó NaBH₄ (1,1 g, 1,1 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agregó THF (50 mL). Se obtuvo una solución traslúcida. La mezcla se agitó aún más a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua (200 mL) y los volátiles se retiraron *in vacuo*. El residuo se retiró mediante filtración, se lavó con agua. El sólido se secó bajo condiciones de alto vacío para obtener el alcohol del título como un sólido café (4,8 g, 95% de rendimiento).

30 MS (ESI, m/z): 191,3 [M+H⁺].

12.ii. 8-bromometil-2-metoxi-quinoxalina:

35 A una solución agitada del intermediario 12.i (4,8 g, 25 mmol) en DMF (45 mL), se agregó PBr₃ (2,6 mL, 1,1 equivalentes) gota a gota a temperatura ambiente. Durante el transcurso de la adición se formó un sólido. La reacción se agitó entonces 30 minutos y se agregó bicarbonato de sodio. El sólido que se forma se retiró mediante filtración y se lavó cuidadosamente con agua. El sólido es entonces liofilizado para obtener el intermediario del título como un sólido castaño claro (5,45 g, 85% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,51 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,15 (s, 3H).

40 12.iii. bromuro de (3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-trifenil-fosfonio:

Una solución del intermediario 12.ii (4,54 g, 17,9 mmol) y PPh₃ (5,65 g, 1,2 equivalentes) en tolueno (100 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado resultante se filtró y se lavó con EA para obtener el intermediario del título como un sólido castaño claro (8,59 g, 93% de rendimiento).

45 ¹H RMN (DMSO–d₆) δ: 8,43 (s, 1H), 7,96 (dt, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,57 (m, 12H), 5,56 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H).

12.iv. tert-butil éster de ácido 4-(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico:

Una solución de nBuLi (2 mL, 2,4 M en hexanos) se agregó gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno a –78 °C a una suspensión del intermediario 12.iii (2,50 g, 4,85 mmol) en THF seco (20 mL). Después de 15 minutos se agregó una solución de tert-butil éster de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,97 g, 1 equivalente) en THF seco (15 mL) a

temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche después de lo cual se enfrió hasta 0 °C y se apagó mediante la adición de NH₄Cl saturado y se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Hept-EA 2-1) para obtener el intermediario del título como un aceite

5 amarillo pálido (552 mg, 32% de rendimiento).
MS (ESI, m/z): 356,2 [M+H⁺].

12.v. *2-metoxi-8-piperidin-4-ilidenetil-quinoxalina:*

A partir del intermediario 12.iv y empleando el procedimiento A, se obtiene el intermediario deseado como un aceite amarillo oscuro (41 mg, 57% de rendimiento).

10 MS (ESI, m/z): 256,3 [M+H⁺].

12.vi. *6-((R)-5-[4-(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-piperidin-1 ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

A partir del intermediario 12.v y del intermediario A y empleando el procedimiento B, se obtiene el producto deseado como un sólido castaño claro (24 mg, 34% de rendimiento).

15 MS (ESI, m/z): 518,4 [M+H⁺].

Ejemplo 13: 6-((R)-5-[4-hidroxi-4-[(RS)-hidroxi-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metil]-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

13.i. *tert-butil éster de ácido (RS)-4-hidroxi-4-[hidroxi-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metil]-piperidin-1-carboxílico:*

20 A una solución del intermediario 12.iv (485 mg, 1,4 mmol) en DCM (3 mL) se agregó agua (1 mL), NMO (192 mg, 1,2 equivalentes) y el dihidrato de osmato de potasio (20 mg). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y la fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ saturado. Las fases acuosas se extractaron con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM-MeOH-NH₄OH 1000-100-8) para obtener el intermediario del título como una espuma incolora (318 mg, 60% de rendimiento).

25 MS (ESI, m/z): 390,3 [M+H⁺].

13.ii. *tert-butil éster de ácido (RS)-4-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxílico:*

A partir del intermediario 13.i y empleando el procedimiento del Ejemplo 11, etapa 11.ii, se obtuvo el intermediario del título como una espuma amarilla (187 mg, 55% de rendimiento).

30 MS (ESI, m/z): 430,3 [M+H⁺].

13.iii. *6-((R)-5-[(RS)-4-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

A partir del intermediario 13.ii y empleando el procedimiento del Ejemplo 11, etapa 11.iii, se obtuvo el intermediario del título como un sólido incoloro (130 mg, 81% de rendimiento).

35 MS (ESI, m/z): 592,4 [M+H⁺].

13.iv. *6-((R)-5-[4-hidroxi-4-[(RS)-hidroxi-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metil]-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

A partir del intermediario 13.iii y empleando el procedimiento del Ejemplo 11, etapa 11.iv, el compuesto del título se obtuvo como un sólido castaño claro (56 mg, 48% de rendimiento).

40 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,49 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,62 (m, 5H), 1,86 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,31 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 552,5 [M+H⁺].

Ejemplo 14: 6-((R)-5-{3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-metil]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*14.i. (1-benzhidril-acetidin-3-ilmetil)-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amina:*

5 A partir de 6-metoxi-quinolin-4-il éster de ácido trifluorometansulfónico (preparado de acuerdo con WO 00/40554) y 3-aminometil-1-difenilmetilacetidina (producto comercial) y empleando el procedimiento E, se aisló el intermediario deseado después de cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 100/50/4) como un aceite incoloro (1,25 g, 35% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 411,1 [M+H⁺].

14.ii. acetidin-3-ilmetil-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amina:

10 Una solución del intermediario 14.i (50 mg, 0,085 mmol) en DCM (0,5 mL), enfriada a 0°C, se trató con 1-cloroetilcloroformato (35 mg, 2,5 equivalentes) y se la dejó entibiar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/200/16) para obtener el intermediario del título como un sólido incoloro (5 mg, 24% de rendimiento).

15 MS (ESI, m/z): 245,1 [M+H⁺].

14.iii. 6-((R)-5-{3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-metil]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

20 A partir del intermediario 14.ii y del compuesto de la preparación B y empleando el procedimiento B, se obtuvo el producto deseado como un sólido incoloro (2 mg, 19% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 507,1 [M+H⁺].

Ejemplo 15: 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-aminometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

25 A una solución del compuesto 6.iii (35 mg, 0,065 mmol) en THF (1,5 mL) se agregaron PPh₃ (33 mg, 2 equivalentes) y agua (0,01 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/200/16) para obtener el compuesto como un sólido incoloro (5 mg, 24% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 537,3 [M+H⁺].

Ejemplo 16: 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-4-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

30 *16.i. tert-butil éster de ácido (3R*,4R*)-3-azido-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir de tert-butil éster de ácido (3R*,4R*)-3-azido-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (preparado de acuerdo con *Tetrahedron Asymmetry* (2001), 12, 2989) y empleando el procedimiento C, se obtuvo el intermediario deseado como un aceite amarillo (2,18 g, 69% de rendimiento).

35 MS (ESI, m/z): 387,3 [M+H⁺].

16.ii. 4-((3R,4R*)-4-azido-pirrolidin-3-iloxi)-6-metoxi-quinazolina:*

A partir del intermediario 16.i y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un sólido amarillento (984 mg, 61% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 287,3 [M+H⁺].

40 *16.iii. 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-azido-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

A partir del intermediario 16.ii y del compuesto de la preparación B y empleando el procedimiento B, el producto deseado se aisló como un sólido incoloro (61 mg, 20% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 549,3 [M+H⁺].

16.iv. 6-*[(R)-5-[(3R*,4R*)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-4-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:

5 Una solución del intermediario 16.iii (30 mg, 0,055 mmol) y biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (20 mg, 4 equivalentes) en dioxano (0,5 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/50/4) para obtener el compuesto como un sólido amarillo (9 mg, 29% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 575,2 [M+H⁺].

Ejemplo 17: N-*[(2S,4S)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-2-ilmetil]-acetamida*:

10 A una solución del compuesto del Ejemplo 15 (13 mg, 0,024 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó AcOH (1 □L, 1 equivalente), DIPEA (9 □L, 3 equivalentes), HOBt (3 mg, 1 equivalente) y EDC (6 mg, 1,2 equivalentes) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 8 horas a temperatura ambiente se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró.
15 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/50/4) para obtener el compuesto como una espuma amarilla (6 mg, 43% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 579,2 [M+H⁺].

Ejemplo 18: 6-*[(R)-5-[(3R*,4R*)-3-amino-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:

20 A una solución del compuesto 16.iii (20 mg, 0,36 mmol) en THF (1,5 mL) se agregaron PPh₃ (19 mg, 2 equivalentes) y agua (0,007 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/100/8) para obtener el compuesto como una espuma amarilla (15 mg, 79% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 523,0 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 19: 6-*[(R)-5-[(2S,4S)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-2-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:**

Una solución del compuesto del Ejemplo 6 (30 mg, 0,053 mmol) y biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (20 mg, 4 equivalentes) en dioxano (0,5 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/50/4) para obtener el compuesto como una espuma amarilla (17 mg, 54% de rendimiento).

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,64 (s, 1H), 8,21 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,00-3,60 (m, 6H), 3,58-3,36 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 589,1 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 20: 6-*[(R)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:**

20.i. *tert*-butil éster de ácido 4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico:

A partir de *tert*-butil éster de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (producto comercial) y 4-cloro-6-metoxi-quinazolina y empleando el procedimiento C, el producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo (649 mg, 50% de rendimiento).

40 MS (ESI, m/z): 360,5 [M+H⁺].

20.ii. 6-metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-quinazolina:

A partir del intermediario 20.i y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un sólido amarillo (469 mg, 100% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 260,2 [M+H⁺].

45 20.iii. 6-*[(R)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:

A partir del intermediario 20.ii y del compuesto de la preparación B y empleando el procedimiento B, el producto deseado se obtuvo como un sólido blancuzco (66 mg, 49% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 522,2 [M+H⁺].

Ejemplo 21: 6-((R)-5-[(3R*,4S*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

21.i. *tert*-butil éster de ácido (3R*,4S*)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carboxílico:

10 A una solución de *tert*-butil éster de ácido 2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (producto comercial, 1,0 g, 5,91 mmol) en tBuOH (25 mL) y agua (25 mL) se agregaron AD-mix α (0,75 g) y AD-mix β (0,75 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Nuevamente se agregaron AD-mix α (0,5 g) y AD-mix β (0,5 g) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó bisulfito de sodio (10 g) y la mezcla se agitó durante 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM-MeOH 9-1 (2 x 40 mL). La fase orgánica se secó empleando MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/100/8) para obtener el intermediario del título como un aceite incoloro (390 mg, 32% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 4,21 (br, t, J = 3,8 Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

21.ii. *tert*-butil éster de ácido (3R*,4S*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico:

20 A partir del intermediario 21.i (386 mg, 3,90 mmol) y 4-cloro-6-metoxi-quinazolina (370 mg, 3,90 mmol) y empleando el procedimiento C, el producto deseado se aisló como un aceite amarillo (346 mg, 50% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 362,2 [M+H⁺].

21.iii. (3R*,4S*)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-3-ol:

25 A partir del intermediario 21.ii y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como un sólido amarillo (101 mg, 40% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 262,3 [M+H⁺].

21.iv. 6-((R)-5-[(3R*,4S*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

30 A partir del intermediario 21.iii y del compuesto de la preparación B y empleando el procedimiento B, el producto deseado se obtuvo como una espuma amarillo claro (66 mg, 66% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 524,0 [M+H⁺].

Ejemplo 22: 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

22.i. *tert*-butil éster de ácido (3R*,4R*)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carboxílico:

35 A una solución de *tert*-butil éster de ácido (1R*,5S*)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (producto comercial, 1,63 g, 8,80 mmol) en dioxano (8 mL) se agregó NaOH 2 M (30 mL) y la mezcla se agitó a 95°C durante 24 horas. La mezcla se evaporó y se extrajo con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con EA, se filtró y se lavó con EA para obtener el intermediario del título como un sólido amarillo (243 mg, 14% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 5,09 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

22.ii. *tert*-butil éster de ácido (3R*,4R*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico:

45 A partir del intermediario 22.i (240 mg, 1,18 mmol) y 4-cloro-6-metoxi-quinazolina (230 mg, 1,18 mmol) y empleando el procedimiento C, el producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (189 mg, 44% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 362,2 [M+H⁺].

22.iii. (3R*,4R*)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-3-ol:

A partir del intermediario 22.i y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario deseado como una espuma amarilla (74 mg, 54% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 262,4 [M+H⁺].

5 22.iv. 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 22.iii y del compuesto de la preparación B y empleando el procedimiento B, el producto deseado se obtuvo como una espuma amarillo claro (14 mg, 19% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 524,2 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 23: 6-((R)-5-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

23.i. bencil éster de ácido {1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetidin-3-il}-carbámico:

15 A partir del compuesto de la preparación D y fenilmetil éster de ácido (3-acetidinilmetil)-carbámico (disponible en el comercio, CAS 914348-04-2) y empleando el procedimiento B, se aisló el intermediario del título como una espuma incolora (272 mg, 46% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 453,1 [M+H⁺].

23.ii. 6-((R)-5-(3-amino-acetidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

20 A partir del intermediario 23.i y empleando el procedimiento G, se aisló el intermediario del título como una espuma incolora (43 mg, 76% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 319,1 [M+H⁺].

23.iii. 6-((R)-5-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

25 A partir del intermediario 23.ii y 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (disponible en el comercio, CAS 724788-70-9) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (24 mg, 48% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,91 (m, 7H), 3,28 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,89 (m, 2H).

30 MS (ESI, m/z): 495,1 [M+H⁺].

Ejemplo 24: 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

35 En analogía con el Ejemplo 23, etapa 23.iii, a partir de 8-bromo-2-metoxi-1,5-naftiridina (disponible en el comercio; CAS 881658-92-0) y del intermediario 23.ii, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (14 mg, 26% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,36 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,00 (m, 6H), 3,85 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 3,29 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,85 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 477,0 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 25: 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

En analogía con el Ejemplo 23, etapa 23.iii, a partir de 4-bromo-6-metoxiquinolona (disponible en el comercio; CAS 42881-66-3) y del intermediario 23.ii, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (16 mg, 30% de rendimiento).

45 MS (ESI, m/z): 476,0 [M+H⁺].

Ejemplo 26: 6-((R)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

5 A partir del intermediario 23.ii y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466) y empleando el procedimiento H, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (14 mg, 77% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 509,0 [M+H⁺].

Ejemplo 27: 6-((R)-5-{3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

10 A partir del intermediario 23.ii y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466) y empleando el procedimiento H, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (12 mg, 29% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 490,9 [M+H⁺].

Ejemplo 28: 6-((R)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

15 A partir del intermediario 23.ii y 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (preparado de acuerdo con el documento WO 2007/105154) y empleando el procedimiento H, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (7 mg, 14% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 508,1 [M+H⁺].

Ejemplo 29: 6-((R)-5-{3-[(6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

20 A partir del intermediario 23.ii y 6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (disponible en el comercio, CAS 4363-94-4) y empleando el procedimiento H, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (8 mg, 31% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 490,1 [M+H⁺].

Ejemplo 30: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloximetil)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona:

25 30.i. tert-butil éster de ácido 3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloximetil)-acetidin-1-carboxílico: A partir de 1-tert-butoxicarbonil-3-hidroximetilacetidina (disponible en el comercio; CAS 142253-56-3) y 4-cloro-6-metoxiquinazolina (disponible en el comercio; CAS 50424-28-7) y empleando el procedimiento C, se aisló el intermediario del título como un aceite amarillo (390 mg, 89% de rendimiento).

30 MS (ESI, m/z): 346,2 [M+H⁺].

30.ii. 4-(acetidin-3-ilmetoxil)-6-metoxi-quinazolina:

A partir del intermediario 30.i y empleando el procedimiento A, se aisló el intermediario del título como un aceite incoloro (148 mg, 48% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 246,4 [M+H⁺].

35 30.iii. (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloximetil)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona:

A partir del intermediario 30.ii y del compuesto de la preparación E y empleando el procedimiento B, el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro (10 mg, 2% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 479,3 [M+H⁺].

Ejemplo 31: 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

40 A partir del intermediario 20.ii y del compuesto de la preparación D y empleando el procedimiento B, el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro (19 mg, 16% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 506,2 [M+H⁺].

Ejemplo 32: N-((3R*,4R*)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-3-il)-acetamida:

5 A una solución del compuesto del Ejemplo 18 (4 mg, 0,008 mmol) en DCM (1 mL) se agregó 1-acetilimidazol (1,1 equivalentes) y DIPEA (1,2 equivalentes). Después de agitación a temperatura ambiente durante un día, se agregaron 1-acetilimidazol (1,1 equivalente) y DIPEA (1,2 equivalentes) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 4 días. La solución incolora se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000-50-4) para obtener el compuesto como un sólido incoloro (4 mg, 93% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 565,3 [M+H⁺].

10 Ejemplo 33: (R)-3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-[(RS)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona:*33.i. tert-butil éster de ácido (RS)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico:*

15 El intermediario del título se preparó en analogía con el Ejemplo 2, etapa 2.i, a partir de tert-butil éster de ácido (RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (disponible en el comercio, CAS 103057-44-9), y se aisló como un aceite amarillo pálido (764 mg, 43% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 346,3 [M+H⁺].

33.ii. 6-metoxi-4-((RS)-pirrolidin-3-iloxi)-quinazolina:

A partir del intermediario 33.i y empleando el procedimiento A, se obtuvo el intermediario del título como un sólido amarillo pálido (560 mg, 100% de rendimiento).

20 MS (ESI, m/z): 246,5 [M+H⁺].

33.iii. bencil éster de ácido ((S)-2-hidroxi-3-[(RS)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-il]-propil)-carbámico:

25 Una solución del intermediario 33.ii (133 mg, 0,544 mmol) y fenilmetil éster de ácido [(2S)-oxiranilmetil]-carbámico (disponible en el comercio; CAS 247050-11-9, 1 equivalente) en EtOH/H₂O 9:1 se agitó a 80°C durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/50/4) para obtener el intermediario del título como un aceite amarillo (89 mg, 36% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 453,1 [M+H⁺].

33.iv. (S)-5-[(RS)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona:

30 A una solución del intermediario 33.iii (89 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 mL) se agregó NaH (55% en aceite mineral, 9 mg, 1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentran. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH/NH₄OH 1000-50-4) para obtener el intermediario del título como un aceite amarillo (12 mg, 18% de rendimiento).

35 MS (ESI, m/z): 345,2 [M+H⁺].

33.v. (R)-3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-[(RS)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona:

40 A partir del intermediario 33.iv y 3-cloro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina (disponible en el comercio; CAS 943026-40-2) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (3 mg, 21% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 481,1 [M+H⁺].

Ejemplo 34: 6-((R)-5-{3-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

45 A partir del intermediario 23.ii y 3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído (preparado de acuerdo con el documento WO 2007/107965) y empleando el procedimiento H, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (8 mg, 17% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 490,9 [M+H⁺].

Ejemplo 35: 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

35.i. *tert*-butil éster de ácido {1-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-piperidin-4-il}-carbámico:

- 5 A partir del compuesto de la preparación D y *tert*-butil éster de ácido piperidin-4-il-carbámico (disponible en el comercio, CAS 73874-95-0) y empleando el procedimiento B, se aisló el intermediario del título como un sólido amarillo pálido (721 mg, 69% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 447,2 [M+H⁺].

35.ii. 6-((R)-5-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 10 A partir del intermediario 35.i y empleando el procedimiento A, se aisló el intermediario del título como un sólido incoloro (362 mg, 65% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 347,1 [M+H⁺].

35.iii. 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 15 A partir del intermediario 35.ii y 8-bromo-2-metoxi-1,5-naftiridina (disponible en el comercio) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (36 mg, 7% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 505,4 [M+H⁺].

Ejemplo 36: 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 20 36.i. *tert*-butil éster de ácido {1-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-acetidin-3-il}-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación B y *tert*-butil éster de ácido acetidin-3-il-carbámico (disponible en el comercio, CAS 91188-13-5) y empleando el procedimiento B, se aisló el intermediario del título como un sólido amarillo (2,04 g, 58% de rendimiento).

- 25 MS (ESI, m/z): 435,2 [M+H⁺].

36.ii. 6-((R)-5-(3-amino-acetidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 36.i y empleando el procedimiento A, se aisló el intermediario del título como un sólido amarillo pálido (1,22 g, 76% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 335,2 [M+H⁺].

- 30 36.iii. 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 36.ii y 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (disponible en el comercio) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (612 mg, 85% de rendimiento).

- 35 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,02 (m, 6H), 3,89 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,28 (td, J = 6,7, 3,2 Hz, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,98 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 493,0 [M+H⁺].

- 40 **Ejemplo 37: 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

A partir del intermediario 36.ii y 4-bromo-6-metoxi-quinolina (disponible en el comercio) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (504 mg, 70% de rendimiento).

- 45 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,30 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,93 (m, 6H), 3,78 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 3,34 (m, 4H), 2,92 (m, 1H), 2,81 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 492,1 [M+H⁺].

Ejemplo 38: 4- $\{1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetidin-3-ilamino\}$ -quinolin-6-carbonitrilo:

5 A partir del intermediario 36.ii y 4-bromo-quinolin-6-carbonitrilo (disponible en el comercio, CAS 642477-82-5) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (225 mg, 77% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 487,5 [M+H⁺].

Ejemplo 39: 6- $\{(R)-5-[3-(6-fluoro-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il\}$ -4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

10 A partir del intermediario 36.ii y 4-bromo-6-fluoroquinolina (disponible en el comercio, CAS 661463-17-8) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (93 mg, 32% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 480,3 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 40:** 6- $\{(R)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il\}$ -4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

40.i. *tert*-butil éster de ácido $\{1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperidin-4-il\}$ -carbámico:

20 A partir del compuesto de la preparación B y *tert*-butil éster de ácido piperidin-4-il-carbámico (disponible en el comercio, CAS 73874-95-0) y empleando el procedimiento B, se aisló el intermediario del título como un sólido castaño claro (2,88 g, 49% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 463,2 [M+H⁺].

40.ii. 6- $\{(R)-5-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il\}$ -4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 40.i y empleando el procedimiento A, se aisló el intermediario del título como una espuma amarilla pálido (2,27 g, 100% de rendimiento).

25 MS (ESI, m/z): 363,1 [M+H⁺].

40.iii. 6- $\{(R)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il\}$ -4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 40.ii y 8-bromo-2-metoxi-1,5-naftiridina (disponible en el comercio) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (355 mg, 41% de rendimiento).

30 MS (ESI, m/z): 521,4 [M+H⁺].

Ejemplo 41: 6- $\{(R)-5-[4-(6-metoxi-quinolin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il\}$ -4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 40.ii y 4-bromo-6-metoxi-quinolina (disponible en el comercio) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (102 mg, 12% de rendimiento).

35 MS (ESI, m/z): 520,5 [M+H⁺].

Ejemplo 42: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona:

42.i. *tert*-butil éster de ácido $\{1-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetidin-3-il\}$ -carbámico:

40 Una solución de del compuesto de la preparación E (3,16 g, 8,7 mmol) y *tert*-butil éster de ácido acetidin-3-il-carbámico (1,5 g, 1 equivalente) en DMSO seco (30 mL) se trató con DIPEA (1,8 mL) y se calentó a 80°C durante 72 horas. La mezcla se particionó empleando EA y agua y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante FC (EA, EA/MeOH 9:1 + 1% de NH₄OH) para proveer el intermediario deseado como un sólido castaño claro (2,5 g, 71% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO d₆) δ: 7,27 (dd, J = 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,66 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 3,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

42.ii. (R)-5-(3-amino-acetidin-1-ilmetil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

- 5 A partir del intermediario 42.i y empleando el procedimiento A, se aisló el intermediario del título como una resina incolora (1,33 g, 70% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO d₆) δ: 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 3,98 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,38 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,65 (m, 4H).

- 10 42.iii. (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona:

A partir del intermediario 42.ii (61 mg, 0,2 mmol) y 8-bromo-2-metoxi-1,5-naftiridina (disponible en el comercio) y empleando el procedimiento F, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (71 mg, 77% de rendimiento).

- 15 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 3,84 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,81 (m, 1H),

MS (ESI, m/z): 464,3 [M+H⁺].

Ejemplo 43: 6-((R)-5-[3-(6-fluoro-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 20 43.i. 6-yodo-4-(4-metoxi-bencil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una solución de 6-yodo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (6,88 g, 25 mmol) en DMF (50 mL) se trató con cloruro de 4-metoxibencilo (3,8 mL, 28 mmol, 1,1 equivalentes) y Cs₂CO₃ (9,78 g, 30 mmol, 1,2 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se particionó empleando EA (300 mL) y agua (300 mL). La fase orgánica se lavó con agua (250 mL) y solución salina (200 mL), se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo se trituró con MeOH/Et₂O, el sólido se filtró, se lavó con MeOH/Et₂O y se secó bajo condiciones de alto vacío para proveer el intermediario del título como un sólido castaño claro (7,8 g, 79% de rendimiento).

- 25 MS (ESI, m/z): 395,7 [M+H⁺].

43.ii. tert-butil éster de ácido [1-(3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propil)-acetidin-3-il]-carbámico:

- 30 Una solución de bencil éster de ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (9,3 g, 45 mmol, 1,5 equivalentes) y tert-butil éster de ácido acetidin-3-il-carbámico (5,2 g, 30 mmol) en MeOH (60 mL) se trató con MgSO₄ (7,9 g) y se calentó a 40°C durante 3 horas. La mezcla se particionó empleando EA/MeOH 19:1 (150 mL) y agua (200 mL). La fase acuosa se lavó nuevamente con EA/MeOH 19:1 (150 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (150 mL), se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró en EA y se filtró para proveer el intermediario del título como un sólido incoloro (3,4 g, 30% de rendimiento).

- 35 MS (ESI, m/z): 380,2 [M+H⁺].

43.iii. tert-butil éster de ácido [1-((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetidin-3-il]-carbámico:

- 40 Una solución del intermediario 43.ii (3,42 g, 9 mmol) en MeOH (100 mL) se trató con K₂CO₃ (1,35 g, 9,8 mmol, 1,09 equivalentes) y se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó mediante FC (EA/MeOH 19:1, 9:1 + 1% de NH₄OH) para proveer el intermediario del título como un sólido incoloro (2,3 g, 95% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 273,3 [M+H⁺].

43.iv. tert-butil éster de ácido (1-((R)-3-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetidin-3-il)-carbámico:

- 45 El intermediario 43.iii (1 g, 3,7 mmol), el intermediario 43.i (1,46 g, 3,7 mmol, 1 equivalente), CuI (141 mg, 0,74 mmol, 0,2 equivalentes), y K₂CO₃ (1,02 g, 7,4 mmol, 2 equivalentes) se cargaron en un vial purgado con Ar y se agregaron 1,2-diaminociclohexano (0,091 mL, 0,74 mmol, 0,2 equivalentes) y dioxano (22 mL) a los sólidos. La mezcla resultante se purgó con Ar y se calentó a 100°C durante 2 días. La mezcla se particionó empleando EA y agua, la fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo se

purificó mediante FC (EA, EA/MeOH 9:1 + 1% de NH₄OH) para proveer el intermediario del título como una espuma café (1,14 g, 58% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 539,2 [M+H⁺].

5 43.v. 6-[(R)-5-(3-amino-acetidin-1-ilmetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermediario 43.iv (1,13 g) y empleando el procedimiento A, se aisló el intermediario del título como una resina incolora (0,85 g, 92% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 439,5 [M+H⁺].

10 43.vi. 6-[(R)-5-[3-(6-fluoro-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermediario 43.v (429 mg, 1,9 mmol) y 4-bromo-6-fluoroquinolina (disponible en el comercio) y empleando el procedimiento F, se aisló el intermediario del título como un sólido amarillo pálido (929 mg, 84 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 584,4 [M+H⁺].

15 43.vii. 6-[(R)-5-[3-(6-fluoro-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

20 Una solución del intermediario 43.vi (905 mg, 1,55 mmol) en TFA (15 mL) en un frasco sellado se calentó a 80°C durante toda la noche. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo se particionó empleando DCM/MeOH 9:1 (130 mL) y NH₄OH (80 mL). La fase orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo se cristalizó desde DCM/MeOH para proveer el compuesto del título como un sólido incoloro (0,5 g, 70% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (m, 3H), 3,84 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,81 (m, 1H).

25 MS (ESI, m/z): 464,3 [M+H⁺].

Ejemplo 44: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona:

44.i. 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(3-hidroxi-acetidin-1-ilmetil)-oxazolidin-2-ona:

30 El compuesto de la preparación E (9 g, 25 mmol) y clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (4,1 g, 1,5 equivalentes) se acopló empleando el procedimiento B para proveer el intermediario del título como un sólido castaño claro (1,3 g, 17% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 307,3 [M+H⁺].

44.ii. (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona:

35 Se agregó DIAD (0,116 mL) gota a gota a una solución del intermediario 44.i (0,15 g, 0,49 mmol), PPh₃ (0,141 g) y 6-metoxi-quinolin-4-ol (0,086 g) en THF (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante FC (EA, EA/MeOH 9:1 + 1% de NH₄OH) para proveer el compuesto del título como un aceite amarillo (12 mg).

MS (ESI, m/z): 464,5 [M+H⁺].

40 **Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención**

Ensayos *in vitro*

Procedimientos experimentales:

45 Estos ensayos se han llevado a cabo siguiendo la descripción presentada 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". Las concentraciones inhibitorias mínimas (MICs; mg/l) son determinadas en medio de cultivo ajustado de cationes de Mueller-Hinton (BBL) mediante

ES 2 380 398 T3

un procedimiento de microdilución siguiendo las pautas NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility*). El pH del medio de ensayo era de 7,2–7,3.

Resultados:

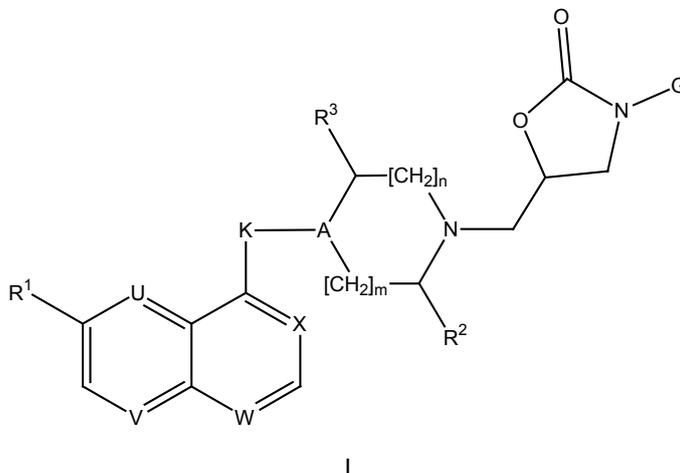
5 Todos los compuestos Ejemplo han sido ensayados respecto de diversas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

Los resultados de ensayo típicos se presentan en la tabla a continuación (MIC en mg/l).

Ejemplo N°	<i>M. catarrhalis</i> A894	Ejemplo N°	<i>M. catarrhalis</i> A894
1	≤ 0,031	23	≤ 0,031
2	≤ 0,031	24	≤ 0,031
3	≤ 0,031	25	≤ 0,031
4	≤ 0,031	26	≤ 0,031
5	≤ 0,031	27	≤ 0,031
6	≤ 0,031	28	≤ 0,031
7	≤ 0,031	29	0,063
8	≤ 0,031	30	0,063
9	≤ 0,031	31	≤ 0,031
10	≤ 0,031	32	0,25
11	0,125	33	0,25
12	≤ 0,031	34	0,063
13	0,5	35	≤ 0,031
14	≤ 0,031	36	≤ 0,031
15	≤ 0,031	37	0,125
16	≤ 0,031	38	0,125
17	0,25	39	0,063
18	≤ 0,031	40	≤ 0,031
19	0,063	41	0,5
20	≤ 0,031	42	≤ 0,031
21	≤ 0,031	43	0,25
22	≤ 0,031	44	8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5 en la que

uno o dos de U, V, W, y X representan N, el resto representan CH o, en el caso de X, puede también representar CR^a en donde R^a es flúor;

R¹ representa alcoxilo, halógeno o ciano;

R² representa H, CH₂OH, CH₂N₃, CH₂NH₂, alquilcarbonilaminometilo o triazol-1-ilmetilo;

10 R³ representa H, o, cuando n es 1, R³ puede también representar OH, NH₂, NHCOR⁶ o triazol-1-ilo; A representa CR⁴;

K representa O, NH, OCH₂, NHCO, NHCH₂, CH₂NH, CH₂CH₂, CH=CH, CHOCHCHOH o CHR⁵;

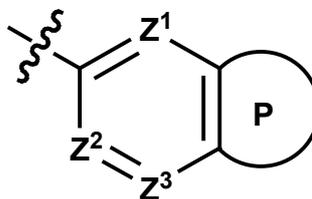
R⁴ representa H o en conjunto con R⁵ forma un enlace, o también R⁴ puede representar OH cuando K no es O, NH, OCH₂ o NHCO;

15 R⁵ representa OH o en conjunto con R⁴ forma un enlace;

R⁶ representa alquilo;

m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1; y

G representa el grupo

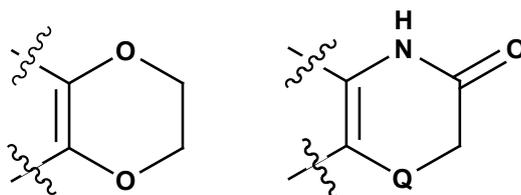


20 en el cual Z¹ representa N, Z² representa CH, y Z³ representa CH; o

Z¹ representa CH, Z² representa N, y Z³ representa CH o N; o

Z¹ representa CH, Z² representa CH, y Z³ representa CH o N;

y el anillo P es seleccionado de entre los siguientes:



en las que Q es O o S;

o una sal de dicho compuesto.

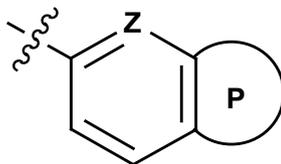
2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

5 R^1 representa alcoxilo;

R^3 representa H, o, cuando n es 1, R^3 puede también representar OH, NH_2 o triazol-1-ilo;

K representa O, NH, OCH_2 , $NHCO$, $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $CH=CH$, $CHOHCHOH$ o CHR^5 , en donde R^5 es tal como se define en la reivindicación 1; y

G representa el grupo



10

en el cual Z es N o CH y el anillo P es tal como se define en la reivindicación 1;

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que R^1 es metoxilo;

o una sal de dicho compuesto.

15 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que U y V cada uno representan N y W y X cada uno representan CH, o U y V cada uno representan CH y W y X cada uno representan N, o también U y W cada uno representan N y V y X cada uno representan CH;

o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que m y n son cada uno 0;

20 o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que m es 1 y n es 0.

o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que G es 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo;

25 o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que K representa CH_2CH_2 , $CH=CH$, $CHOHCHOH$ o CHR^5 ;

o una sal de dicho compuesto.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que

30 • K representa CHR^5 , R^5 representa OH, A representa CR^4 , R^4 representa OH, m y n son cada uno 1 y R^2 y R^3 cada uno representa H; o

• K representa $CHOHCHOH$, A representa CH, m es 1 y n es 0 y R^2 y R^3 cada uno representa H;

o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que K representa O u OCH₂; o una sal de dicho compuesto.

5 11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que es seleccionado de entre los siguientes:

– 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[(R)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

10 – 6-((R)-5-[(S)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;

15 – 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-hidroximetil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-azidometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido 1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetidin-3-carboxílico;

20 – (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida de ácido 1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico;

– 6-((R)-5-[3-((E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

25 – 6-((R)-5-[3-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[3-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[4-(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

30 – 6-((R)-5-[4-hidroxi-4-[hidroxi-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metil]-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-metil]-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

35 – 6-((R)-5-[(2S,4S)-2-aminometil-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-4-[1,2,3]triazol-1-il-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– N-[(2S,4S)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-2-ilmetil]-acetamida;

40 – 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-amino-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[(2S,4S)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-2-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

45 – 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[(3R*,4S*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[(3R*,4R*)-3-hidroxi-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

5 o una sal de dicho compuesto.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, el cual es seleccionado de entre los siguientes:

–6-((R)-5-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

10 –6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

15 – 6-((R)-5-[3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

–6-((R)-5-[3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

–6-((R)-5-[3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

20 –6-((R)-5-[3-[(6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

–(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloximetil)-acetidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;

25 – 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

– N-((3R*,4R*)-4-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-pirrolidin-3-il)-acetamida;

–(R)-3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-[3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-pirrolidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;

30 –6-((R)-5-[3-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

–6-((R)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

35 –6-((R)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

– 6-((R)-5-[3-(6-metoxi-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–4-[1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetidin-3-ilamino]-quinolin-6-carbonitrilo;

40 – 6-((R)-5-[3-(6-fluoro-quinolin-4-ilamino)-acetidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–6-((R)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

45 – 6-((R)-5-[4-(6-metoxi-quinolin-4-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

–(R)–3–(2,3–dihidro–benzo[1,4]dioxin–6–il)–5–[3–(6–metoxi–[1,5]naftiridin–4–ilamino)–acetidin–1–ilmetil]–oxazolidin–2–ona;

– 6–{(R)–5–[3–(6–fluoro–quinolin–4–ilamino)–acetidin–1–ilmetil]–2–oxo–oxazolidin–3–il}–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

5 – (R)–3–(2,3–dihidro–benzo[1,4]dioxin–6–il)–5–[3–(6–metoxi–quinolin–4–iloxi)–acetidin–1–ilmetil]–oxazolidin–2–ona;

o una sal de dicho compuesto.

13. Como medicamento, un compuesto de fórmula I tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 14. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

15 15. El uso de un compuesto de fórmula I tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.