

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 491**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009 E 09737476 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **27.07.2011 EP 2346862**

54 Título: **2-Benzotiofenil y 2-naftil-oxazolidinonas y sus análogos azaisósteros como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

10.10.2008 WO PCT/IB2008/054168

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.02.2013

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**KAEGI-EGGER, VERENA;
GUDE, MARKUS;
HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;
RUEEDI, GEORG;
SURIVET, JEAN-PHILIPPE y
ZUMBRUNN ACKLIN, CORNELIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 491 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

2-Benzotiofenil y 2-naftil-oxazolidinonas y sus análogos azaisósteros como agentes antibacterianos

La presente invención se refiere a las 2-benzotiofenil y 2-naftil oxazolidinonas novedosas y sus análogos azaisósteros, una composición farmacéutica antibacteriana que las contiene y el uso de estos compuestos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas). Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces frente a una diversidad de patógenos humanos y veterinarios que incluyen entre otras bacterias y micobacterias aeróbicas y anaeróbicas, Gram-positivas y Gram-negativas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva en los microorganismos para producir mecanismos de resistencia basados en su genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico empeoran el problema de desarrollo de resistencia mediante la creación de situaciones de crecimiento lento para los microbios patógenos, por ejemplo en las articulaciones artificiales, y mediante el soporte de los depósitos en el huésped a largo plazo, por ejemplo en los pacientes inmunocomprometidos.

En entornos hospitalarios, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, se están convirtiendo en resistentes a múltiples fármacos y por lo tanto difíciles si no imposibles de tratar:

- *S. aureus* es resistente a β -lactamas, quinolonas y ahora incluso a la vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está volviendo resistente a los antibióticos de penicilina o de quinolona e incluso a nuevos macrólidos;
- *Enterococci* son resistentes a la quinolona y a la vancomicina y los antibióticos de β -lactama no son eficaces frente a estas cepas;
- *Enterobacteriaceae* son resistentes a la cefalosporina y a la quinolona;
- *P. aeruginosa* son resistentes a la β -lactama y a la quinolona.

Además, la incidencia de cepas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos tales como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, está aumentando constantemente y los organismos que aparecen como *Acinetobacter spp.* o *Clostridium difficile*, que se han seleccionado durante la terapia con los antibióticos usados actualmente, se están convirtiendo en un verdadero problema en los entornos hospitalarios. Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de nuevos agentes antibacterianos que superen los bacilos Gram-negativos resistentes a múltiples fármacos tales como *A. baumannii*, *E. coli* que produce ESBL y especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* (George H. Talbot y col. Clinical Infectious Diseases (2006), 42, 657-68).

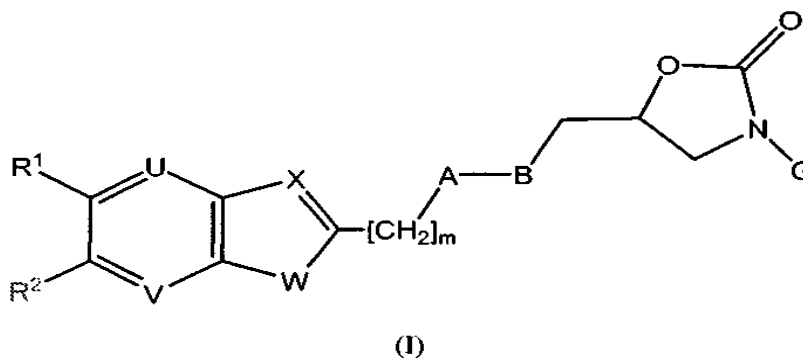
Además, los microorganismos que están causando infecciones persistentes se están reconociendo cada vez más como agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas graves como las úlceras pépticas o las enfermedades cardíacas.

Determinados compuestos antibacterianos que comprenden tanto un resto de quinolina o de naftiridina como un grupo oxazolidinona se han descrito en el documento de Patente WO 2008/026172. En estos compuestos sin embargo, a diferencia de los compuestos de fórmula (I) que se describen en lo sucesivo en el presente documento, la oxazolidinona es parte de un grupo espiro.

El solicitante ha descubierto ahora una nueva familia de compuestos antibióticos de 2-benzotiofenil y 2-naftil oxazolidinonas y sus análogos azaisósteros, que corresponden con la fórmula (I) que se describe en lo sucesivo en el presente documento.

Se presentan en lo sucesivo en el presente documento diversas realizaciones de la presente invención:

- i) La presente invención se refiere inicialmente a los compuestos de fórmula (I)



en la que

R¹ representa hidrógeno, alcoxi (C₁₋₄) o halógeno;

R² representa hidrógeno o alcoxi (C₁₋₄) (y preferentemente hidrógeno cuando R¹ representa alcoxi (C₁₋₄) ó halógeno);

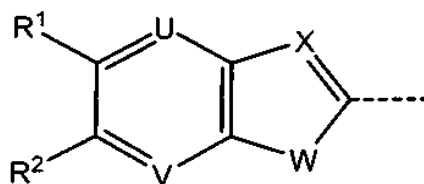
5 U representa N o CH;

V representa N o CR^b, en el que R^b es hidrógeno o halógeno;

W representa *-CH=CR^a-, *-N=CH- o S, en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno;

10 X representa N o CR^c, en el que R^c es hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) ó halógeno;

con la condición de que el grupo de fórmula (D)



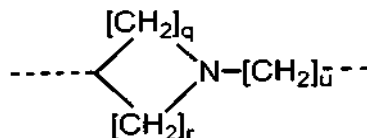
(D)

contenga entre ninguno y tres heteroátomos, en la que los heteroátomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno y, en el caso de W, azufre;

15 m representa 1, A representa -NHCH₂-[#], -CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂-[#], -CH₂NHCH₂-[#], -CH₂CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂NH-, -CH₂NHCH₂CH₂-[#] ó piperazin-1,4-diilo, en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace; o

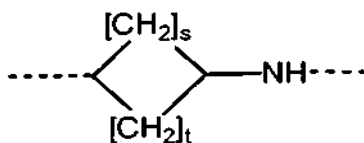
m representa 0, A representa -NHCH₂CH₂NHCH₂-[#] en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace; o

20 m representa 0, A representa -OCH₂-[#], en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un grupo de fórmula (E)



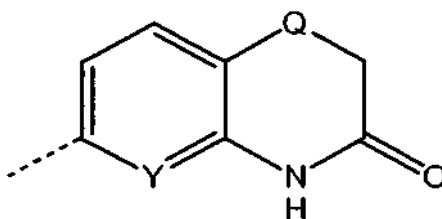
(E)

en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 y u representa 0 ó 1; ó m representa 0, A representa O y B representa un grupo de fórmula (F)



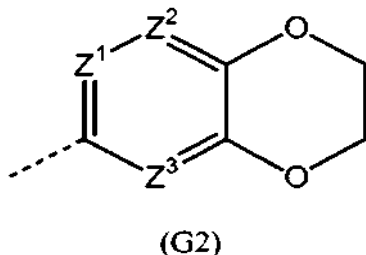
(F)

25 en la que s y t independientemente el uno del otro representan 1 ó 2; G representa un grupo de fórmula (G1)



(G1)

en la que Y representa CH o N, y Q representa O ó S; o
G representa un grupo de fórmula (G2)



- 5 en la que
 Z^1 representa CH, Z^2 representa CH, y Z^3 representa N; o
 Z^1 representa N, Z^2 representa CH o N, y Z^3 representa CH; o
 Z^1 representa CH, Z^2 representa CH o N, y Z^3 representa CH;

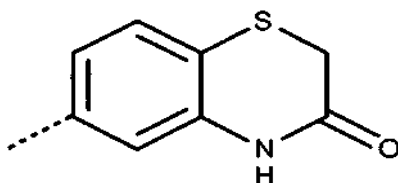
y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula (I).

- 10 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización i) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétrico. Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes de este modo en forma de mezclas de estereoisómeros o preferentemente en forma de estereoisómeros puros. Las mezclas de los estereoisómeros se pueden separar de una forma conocida por alguien experto en la materia.

- 15 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la presente invención y están destinados a su aplicación de manera uniforme en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición establecida expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia o más estrecha:

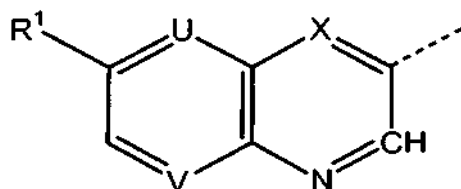
- El término "alquilo (C₁₋₄)", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo (C₁₋₄) incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *isobut*ilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Metilo y etilo son preferentes. Metilo es más preferente.
- El término "alcoxi (C₁₋₄)", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi (C₁₋₄) incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El término "alcoxi (C_{1-C_x)" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono. Metoxi y etoxi son preferentes. Metoxi es más preferente.}
- El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor o cloro, y más preferentemente a flúor.

- 30 En el presente texto, un enlace discontinuo muestra un punto de unión del radical dibujado al resto de la molécula. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación

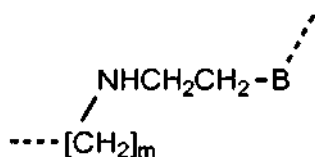


es el grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo.

- 35 En la presente solicitud, el asterisco indica el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W en los grupos de fórmula (D). Por ejemplo, si W representa *-N=CH-, el grupo de fórmula (D) está representado mediante el radical dibujado a continuación



En la presente solicitud, la almohadilla indica el enlace en el radical A que está unido a B. Por ejemplo, si A representa $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$, el grupo $\text{-[CH}_2\text{]}_m\text{-A-B-}$ está representado mediante el radical dibujado a continuación



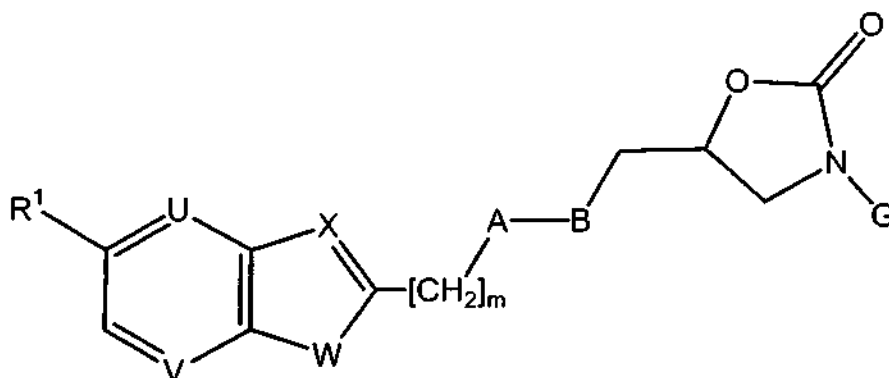
La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, especialmente los compuestos marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto en que cada uno de uno o más átomos ha sido sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número másico diferente de la masa atómica encontrado normalmente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente los compuestos marcados con ^2H (deuterio) de fórmula (I) y las sales de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo ^2H (deuterio) más pesado puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado por ejemplo una vida media *in-vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos, o puede conducir a la reducción de la inhibición de las enzimas P450 del citocromo, dando como resultado por ejemplo un perfil de seguridad mejorado. En una variante de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-variante, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente en absoluto. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar por analogía con los procedimientos descritos en lo sucesivo en el presente documento, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o de los materiales de partida adecuados.

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

Cuando se usa la forma en plural de los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto pretende indicar también un único compuesto, sal, o similar.

Además, el término "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura de $25\text{ }^\circ\text{C}$. a menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" en la actual solicitud se refiere a un intervalo que se extiende de X menos un 10% de X a X más un 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende de X menos un 5% de X a X más un 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" en la actual solicitud se refiere a un intervalo que se extiende desde una temperatura Y menos $10\text{ }^\circ\text{C}$ a Y más $10\text{ }^\circ\text{C}$, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos $5\text{ }^\circ\text{C}$ a Y más $5\text{ }^\circ\text{C}$.

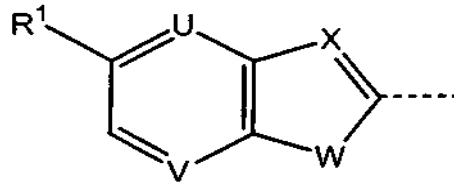
ii) La presente invención además se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la realización i) que también son compuestos de fórmula (I_P)

(I_P)

en la que

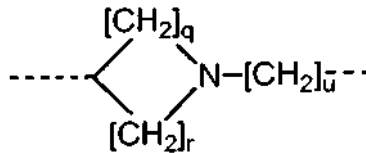
R^1 representa hidrógeno, alcoxi (C_{1-4}) o halógeno;
 U representa N o CH ;
 V representa N o CR^b , en el que R^b es hidrógeno o halógeno;
 W representa $\text{*CH=CR}^a\text{-}$, *N=CH- o S, en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno;

X representa N o CR^c, en el que R^c es hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o halógeno; con la condición de que el grupo de fórmula (D)



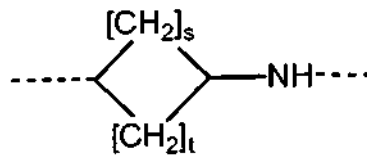
(D)

- 5 contenga entre ninguno y tres heteroátomos, en la que los heteroátomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno y, en el caso de W, azufre; m representa 1, A representa -NHCH₂-[#], -NHCH₂CH₂-[#], -CH₂NHCH₂- o -CH₂CH₂NH-[#], en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace; o m representa 0, A representa -OCH₂-[#], en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un grupo de la fórmula (E)



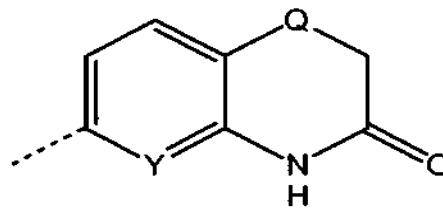
(E)

- 10 en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 y u representa 0 ó 1; o m representa 0, A representa O y B representa un grupo de fórmula (F)



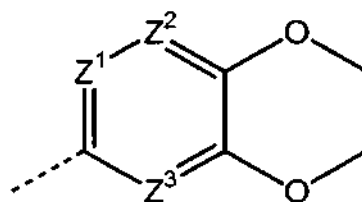
(F)

- 15 en la que s y t independientemente el uno del otro representan 1 ó 2; G representa un grupo de fórmula (G1)



(G1)

en la que Y representa CH o N, y Q representa O ó S; o G representa un grupo de fórmula (G2)



(G2)

en la que

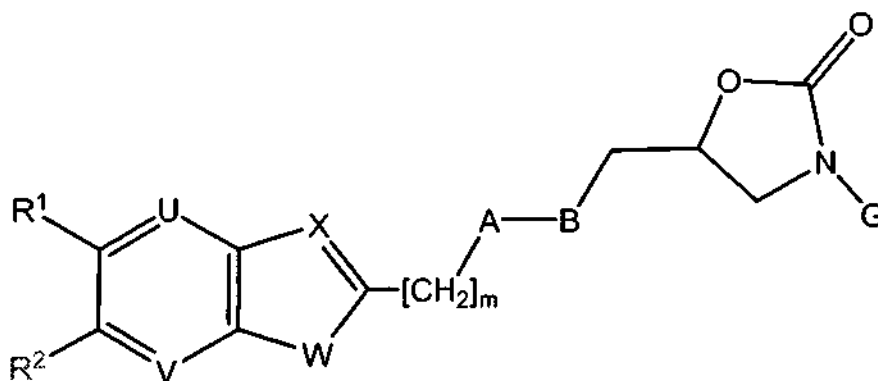
Z¹ representa CH, Z² representa CH, y Z³ representa N; o

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

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

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

iii) En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la realización i) que también son compuestos de fórmula (I)_{CE}



(I)_{CE}

en la que

10 R¹ representa hidrógeno, alcoxi (C₁₋₄) (en particular metoxi) o halógeno (en particular flúor);

R² representa hidrógeno o también, si R¹ representa hidrógeno, alcoxi (C₁₋₄) (en particular metoxi);

U representa CH, V representa CR^b, en el que R^b es hidrógeno o halógeno (en particular flúor),

W representa -CH=CH- o *-N=CH-, en el que el asterisco indica el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W, y X representa N; o

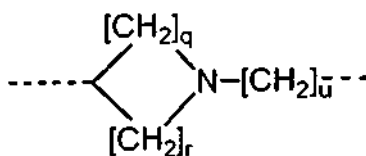
15 U representa CH o N, V representa CH o N, W representa S y X representa CR^c, en el que R^c es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en particular metilo); o

U representa CH o N, V representa CH, W representa *-CH=CR^a- o *-N=CH-, en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno (en particular flúor), y X representa CH; o

20 U representa CH o N, V representa N, W representa -CH=CH-, y X representa CH; m representa 1, A representa -NHCH₂-[#], -CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂-[#], -CH₂NHCH₂-[#], -CH₂CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂NH-[#], -CH₂NHCH₂CH₂-[#] ó piperazin-1,4-diilo, en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace; o

25 m representa 0, A representa -NHCH₂CH₂NHCH₂-[#] en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace; o

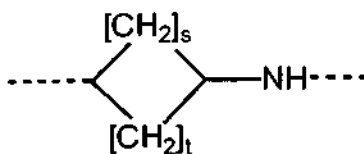
m representa 0, A representa -OCH₂-[#], en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un grupo de fórmula (E)



(E)

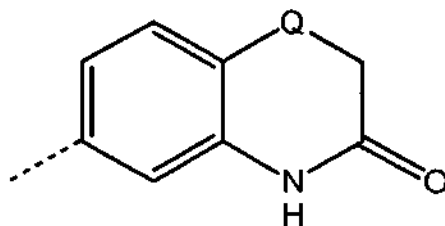
en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 y u representa 0 ó 1; o

30 m representa 0, A representa O y B representa un grupo de fórmula (F)



(F)

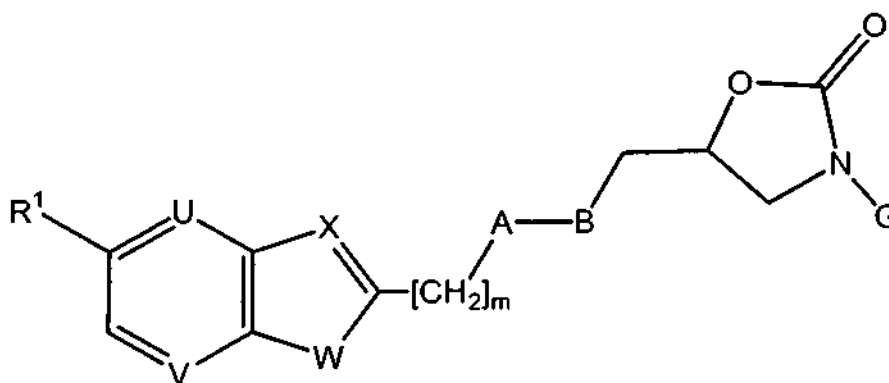
en la que tanto s como t representan 1;
G representa un grupo de fórmula (G1-a)



(G1-a)

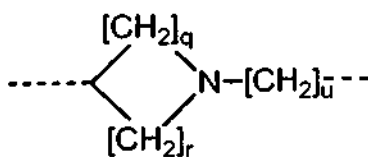
5 en la que Q representa O ó S; o
G representa un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo.

iv) Además, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)_P como se ha definido en la realización ii) que también son compuestos de fórmula (I)_{CEP}



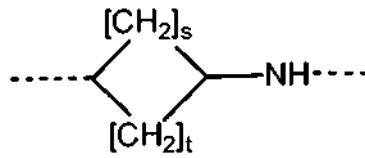
(I)_{CEP}

10 en la que
R¹ representa hidrógeno, alcoxi (C₁₋₄) (en particular metoxi) o halógeno (en particular flúor);
U representa CH, V representa CR^b, en el que R^b es hidrógeno o halógeno (en particular flúor),
15 W representa -CH=CH- o *-N=CH-, en el que el asterisco indica el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W, y X representa N; o
U representa CH o N, V representa CH o N, W representa S, y X representa CR^c, en el que R^c es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en particular metilo); o
20 U representa CH o N, V representa CH, W representa *-CH=CR^a- o *-N=CH-, en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno (en particular flúor), y X representa CH; o
U representa CH o N, V representa N, W representa -CH=CH-, y X representa CH;
m representa 1, A representa -NHCH₂[#]-, -NHCH₂CH₂[#]-, -CH₂NHCH₂- ó -CH₂CH₂NH[#]-, en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace; o
m representa 0, A representa -OCH₂[#]-, en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un grupo de fórmula (E)



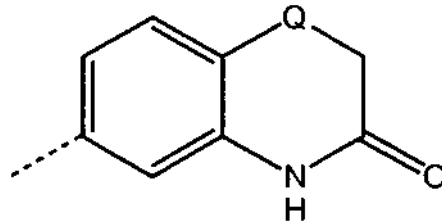
(E)

25 en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 y u representa 0 ó 1; o
m representa 0, A representa y B representa un grupo de fórmula (F)



(F)

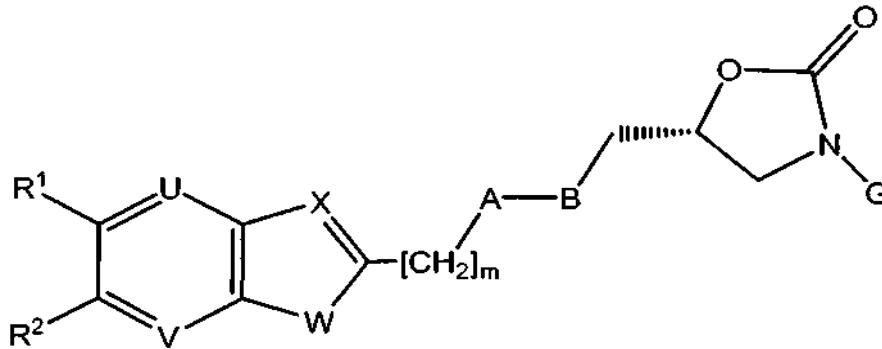
en la que tanto s como t representan 1;
G representa un grupo de fórmula (G1-a)



(G1-a)

5 en la que Q representa O ó S; o
G representa un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo.

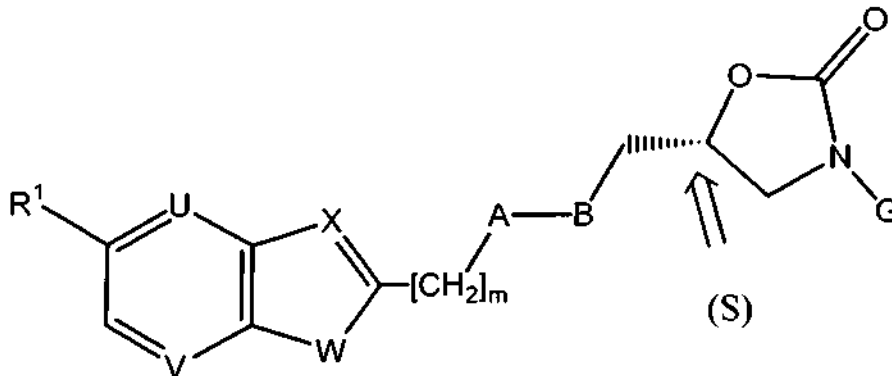
v) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización i) ó iii), que son también los compuestos de fórmula (I_{E1}) dibujados a continuación en la que el centro estereogénico en la posición 5 del resto oxazolidin-2-ona está en la configuración absoluta (S)



(I_{E1})

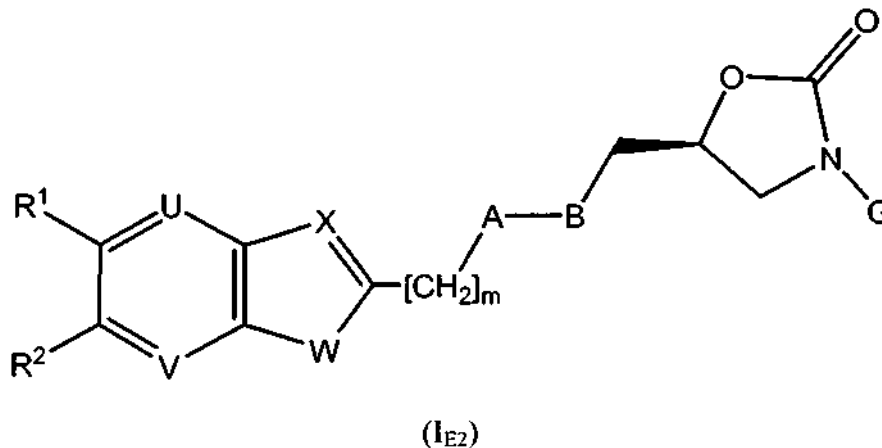
10

vi) La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización ii) ó iv), que son también los compuestos de fórmula (I_{E1P}) dibujados a continuación en la que el centro estereogénico en la posición 5 del resto oxazolidin-2-ona está en la configuración absoluta (S)

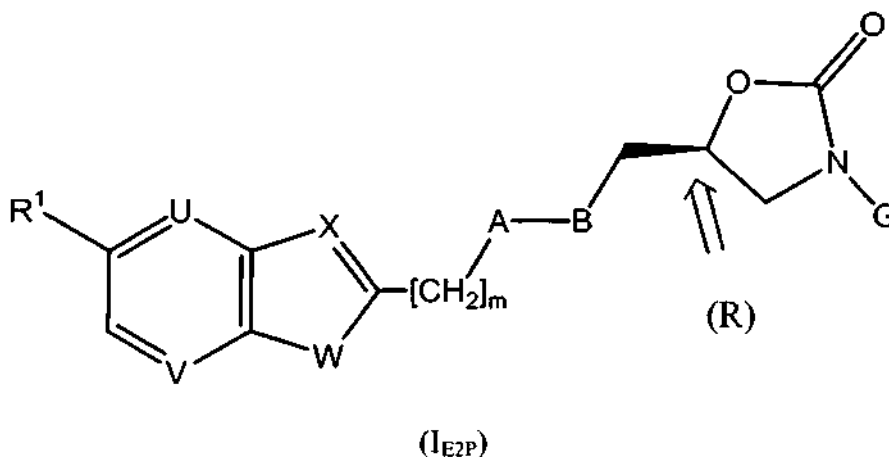


(I_{E1P})

vii) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización i) ó iii), que son también los compuestos de fórmula (I_{E2}) en los que el centro estereogénico en la posición 5 del resto oxazolidin-2-ona está en la configuración absoluta (R):



5 viii) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización ii) ó iv), que son también los compuestos de fórmula (I_{E2P}) en los que el centro estereogénico en la posición 5 del resto oxazolidin-2-ona está en la configuración absoluta (R):



10 ix) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en la que R¹ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₂) o halógeno.

x) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que R¹ representa hidrógeno, metoxi o flúor.

15 xi) Además, una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la realización i), iii), v) ó vii), o a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la realización i), iii), v) ó vii) tomados en conjunto con la realización ix) ó x), en la que R¹ representa hidrógeno y R² representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₂) o halógeno (y en particular hidrógeno, metoxi o flúor).

20 xii) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en la que U representa CH, V representa CR^b, en el que R^b es hidrógeno o halógeno (y preferentemente hidrógeno o flúor), W representa -CH=CH- o *-N=CH-, en el que el asterisco indica el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W, y X representa N.

xiii) De acuerdo con una sub-realización de la realización xii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que U representa CH, V representa CR^b, en el que R^b es hidrógeno o flúor, W representa -CH=CH-, y X representa N.

25 xiv) De acuerdo con una sub-realización de la realización xii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que U

representa CH, V representa CH, W representa *-N=CH- y X representa N.

- 5 xv) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en la que U representa CH o N, V representa CH o N, W representa S, y X representa CR^c, en el que R^c es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (y preferentemente hidrógeno o metilo).
- 10 xvi) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en la que U representa CH o N, V representa CH, W representa *-CH=CR^a- o *-N=CH-, en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno (y preferentemente hidrógeno o flúor), y X representa CH.
- xvii) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en la que U representa CH o N, V representa N, W representa -CH=CH-, y X representa CH.
- 15 xviii) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvii), en la que m representa 1, A representa -NHCH₂-[#], -CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂-[#], -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂NH-, -CH₂NHCH₂CH₂-[#] o piperazin-1,4-diilo, en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace.
- xix) De acuerdo con una sub-realización de la realización xviii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que A representa -NHCH₂-[#] o -NHCH₂CH₂-[#].
- 20 xx) De acuerdo con otra sub-realización adicional de la realización xviii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que A representa -CH₂NH-[#], -CH₂NHCH₂- ó -CH₂NHCH₂CH₂-[#].
- xxi) De acuerdo con aún otra sub-realización adicional de la realización xviii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que A representa -CH₂CH₂NH-[#].
- 25 xxii) De acuerdo con una sub-realización adicional de la realización xviii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que A representa -NHCH₂CH₂NH-.
- xxii) De acuerdo con una sub-realización adicional de la realización xviii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que A representa piperazin-1,4-diilo.
- 30 xxiii) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se han definido en la realización ii) ó iv), o a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la realización ii) o iv) tomados en conjunto con una cualquiera de las realizaciones v) a x) ó xii) a xvii), en los que m representa 1, A representa -NHCH₂-[#], -NHCH₂CH₂-[#], -CH₂NHCH₂- ó -CH₂CH₂NH-[#], en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace.
- xxiv) De acuerdo con una sub-realización de la realización xxiii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que A representa -NHCH₂-[#] ó -NHCH₂CH₂-[#].
- 35 xxv) De acuerdo con una sub-realización de la realización xxiii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que A representa -CH₂NHCH₂-.
- xxvi) De acuerdo con una sub-realización de la realización xxiii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que A representa -CH₂CH₂NH-[#].
- 40 xxvii) Aún una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la realización i) ó iii), o a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la realización i) ó iii) tomados en conjunto con cualquiera de las realizaciones v) a xvii), en la que m representa 0, A representa -NHCH₂CH₂NHCH₂-[#] en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace.
- 45 xxviii) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvii), en la que m representa 0, A representa -OCH₂-[#], en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un grupo de fórmula (E), en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 (y preferentemente tanto q como r representan 1) y u representa 0 ó 1.
- 50 xxix) De acuerdo con una sub-realización de la realización xxvii), los compuestos de fórmula (I) serán tal que B representa un grupo de fórmula (E), en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 (y preferentemente tanto q como r representan 1) y u representa 0,
- xxx) De acuerdo con otra sub-realización de la realización xxix), los compuestos de fórmula (I) serán tal que

que B representa un grupo de fórmula (E), en la que q, r y u todos representan 1.

xxx) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i), ii) ó v) a xvii), en la que m representa 0, A representa O y B representa un grupo de fórmula (F), en la que s y t independientemente el uno del otro representan 1 ó 2.

xxxii) De acuerdo con una sub-realización de la realización xxxi), los compuestos de fórmula (I) serán tal que B representa un grupo de fórmula (F), en la que tanto s como t representan 1.

xxxiii) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i), ii) ó v) a xxxi), en la que G representa un grupo de fórmula (G1) como se ha definido en la realización i) ó ii).

xxxiv) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxxiii), en la que G representa un grupo de fórmula (G1-a) como se ha definido en la realización iii) ó iv).

xxxv) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i), ii) ó v) a xxxi), en la que G representa un grupo de fórmula (G2) como se ha definido en la realización i) ó ii).

xxxvi) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización xxxv), en la que G representa un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo.

xxxvii) De forma particularmente preferente son los siguientes compuestos de fórmula (I) como se ha definido en una de las realizaciones i) a iv):

- 6-((R)-5-{3-[(7-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-2-oxo-5-{3-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-2-oxo-5-{3-[(3-quinolin-2-il-propilamino)-metil]-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-2-oxo-5-{2-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-etil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-2-oxo-5-{2-(2-quinolin-2-il-etilamino)-etil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[(R)-3-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[4-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-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-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidid-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidid-1-il]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidid-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidid-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; y
- 6-((R)-5-{3-(7-metoxi-quinolin-2-iloxi)-ciclobutilamino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

en la que se entiende bien que en cualquiera de los compuestos numerados anteriormente, un resto ciclobutilamino que está sustituido en la posición 3 puede estar en la configuración relativa *cis*- o *trans*-.

xxxviii) Además de los compuestos de la realización xxxvii), los compuestos adicionalmente preferentes de fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones i) a iv) se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(7-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(6-fluoro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(5-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(2-oxo-5-{3-[(tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(2-oxo-5-{3-[(tieno[2,3-*b*]pirazin-6-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-3-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-7-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona; y
- 6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-6-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

en la que se entiende bien que el resto oxazolidinilo de los compuestos enumerados anteriormente puede estar en la posición 5 en la configuración absoluta (R)- o (S)-.

xxxviii) Una realización adicional de la presente invención se refiere de este modo a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en una de las realizaciones i) a iv), cuyos compuestos se seleccionan entre el grupo que consiste en los compuestos enumerados en la realización xxxvi) y los compuestos enumerados en la realización xxxvii), y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

xxxix) Aún una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la realización i) ó iii), cuyos compuestos se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 6-((R)-2-oxo-5-[(2-quinolin-2-il-etilamino)-metil]-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-2-oxo-5-[3-(2-quinolin-2-il-etilamino)-propil]-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-2-oxo-5-{2-[2-(quinolin-2-il-amino)-etilamino]-etil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[(R)-2-oxo-5-({2-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-etilamino)-metil]-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[(R)-2-oxo-5-(4-quinolin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{3-[(7-fluoro-2-metoxi-quinoxalin-6-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

xl) Otra realización de la presente invención además se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la realización i) ó iii), cuyos compuestos se seleccionan entre el grupo que consiste en los compuestos enumerados en la realización xxxvi), los compuestos enumerados en la realización xxxvii) y los compuestos enumerados en la realización xxxix), y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, es decir de acuerdo con una de las realizaciones i) a xl), son adecuados para su uso como compuestos activos quimioterapéuticos en la medicina humana y veterinaria y como sustancias para la conservación de materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todos los tipos de materiales orgánicos por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son particularmente activos contra las bacterias y los organismos de tipo bacteria. Son por lo tanto particularmente adecuados en la medicina humana y veterinaria para la profilaxis y la quimioterapia de las infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos así como los trastornos relacionados con las infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, y mastoiditis relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los Grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticus*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones sanguíneas y tisulares, que incluyen la endocarditis y la osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, que incluyen las cepas resistentes a los compuestos antibacterianos conocidos tales como, pero que no se limitan a, beta-lactamas, vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones y abscesos de la piel y de los tejidos blandos sin complicaciones, y fiebre puerperal relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Estreptococos de los grupos C-F (estreptococos de colonia diminuta), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones agudas del tracto urinario sin complicaciones relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos coagulasa negativos, o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades de toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de choque tóxico), o estreptococos los Grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; enfermedad diseminada por complejo *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con la infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium spp.*; infección odontogénica relacionada con la infección por viridans streptococci; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con la infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son adicionalmente útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que son mediadas por bacterias tales como *E. coli*, *Klebsiella*

pneumoniae y otros Enterobacteriaceae, *Acinetobacter spp.* que incluyen *Acinetobacter baumannii*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes* y *bacterioide spp.*

5 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son adicionalmente útiles para el tratamiento de las infecciones protozoarias causadas por *Plasmodium malaria*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania spp.*

La presente lista de patógenos se debe interpretar meramente como ejemplos y en ningún modo como limitantes.

10 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se puede usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento (y en particular el tratamiento) de una infección bacteriana.

Así como en los humanos, las infecciones bacterianas también se pueden tratar usando los compuestos de fórmula (I) (o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

15 La presente invención también se refiere a las sales farmacológicamente aceptables y a las composiciones y las formulaciones de los compuestos de fórmula (I).

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), (I_P), (I_{CE}), (I_{CEP}), (I_{E1}), (I_{E1P}), (I_{E2}) ó (I_{E1P}) ha de entenderse como que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

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

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

25 La producción de las composiciones farmacéuticas se puede efectuar de una manera que será familiar para cualquier persona experta en la materia (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículo sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

30 Otro aspecto de la presente invención se interesa por un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para la prevención o el tratamiento (y en particular el tratamiento) de una infección bacteriana en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Además, cualquier preferencia y (sub-)realizaciones indicadas para los compuestos de fórmula (I) (ya sea para los compuestos en sí mismos, las sales de los mismos, las composiciones que contienen los compuestos o las sales de las mismas, los usos de los compuestos o las sales de los mismos, etc.) aplica *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula (I_P), los compuestos de fórmula (I_{CE}) y los compuestos de fórmula (I_{CEP}).

40 Además, los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar para los propósitos de limpieza, por ejemplo para eliminar los microbios y las bacterias patógenos de los instrumentos quirúrgicos o para hacer aséptica una habitación o un área. Para tales propósitos, los compuestos de fórmula (I) se podrían envasar en una solución o en una formulación para pulverización.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden elaborar de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos que se describen en lo sucesivo en el presente documento.

45 **Preparación de los Compuestos de Fórmula (I)**

Abreviaturas:

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva y los ejemplos:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
50 app.	evidente
ac.	acuoso
AD-mix α	(DHQ) ₂ PHAL, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ O _s O 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
	Alloc	aliloxicarbonilo
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	Bn	bencilo
5	a.	ancho
	Cbz	benciloxicarbonilo
	CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	DBU	1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno
10	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DCE	1,2-dicloroetano
	DEAD	dietilazodicarboxilato
	(DHQ) ₂ PHAL	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinina)ftalazina
15	(DHQD) ₂ PHAL	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinidina)ftalazina
	DIAD	diisobutilazodicarboxilato
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPA	<i>N,N</i> -diisopropilamina
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
20	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
25	DPEphos	bis(2-difenilfosfinofenil) éter
	DPPA	difenil fosforil azida
	AE	acetato de etilo
	EDCI	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	eq.	equivalente
30	ESI	Ionización por Electronebulización
	Et	etilo
	éter	éter dietílico
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	Ft	ftaloilo
35	HATU	hexafluorofosfato de (<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
	Hept	heptano
	Hex	hexano
	HOBT	hidroxibenzotriazol
	AV	alto vacío
40	KHMDS	hexametildisilazida potásica
	LDA	diisopropilamida de litio
	GS	grupo saliente
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
45	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	min	minutos
	Ms	metanosulfonilo
	nBu	<i>n</i> -butilo
50	NMO	<i>N</i> -metilmorfolina- <i>N</i> -óxido
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ona
	org	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbono
	PG	grupo protector
55	Ph	fenilo
	PTT	tribromuro de feniltrimetilamonio
	Pir	piridina
	cuant.	cuantitativo
	rac	racémico
60	RaNi	Raney-Níquel
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	TBAF	fluoruro de tetrabutil amonio
	TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
65	TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
	tBu	<i>terc</i> -butilo

	TBDMSOTf	<i>tert</i> -butildimetilsililtrifluorometanosulfonato
	TEA	triethylamina
	TEMPO	2,2,4,4-tetrametilpiperidina-1-oxilo
	Tf	trifluorometanosulfonilo (triflilo)
5	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMS	trimetilsililo
	Ts	<i>p</i> -toluenosulfonilo
	% p	por ciento en peso
10	Z (en aminoácidos)	benciloxicarbonilo (en aminoácidos)

Procedimientos sintéticos generales:

Procedimiento sintético general 1 (aminación reductora):

Una solución de amina (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en DCE/MeOH 1:1 (10 ml) se agita a *ta* durante una noche posiblemente en presencia de un desecante tal como MgSO₄ o tamices moleculares de 3 Å. Se añade NaBH₄ (2-5 eq.) y se permite que la reacción avance durante una hora. La reacción se diluye con DCM y con NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Como alternativa, se trata una solución de amina (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en DCE/MeOH 1:1 (10 ml) con NaBH(OAc)₃ (2 eq.). La mezcla se agita a *ta* hasta la conversión completa. La reacción se diluye con DCM y con NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

20 Procedimiento sintético general 2 (alquilación de una amina):

El derivado amina apropiado se hace reaccionar con un agente de alquilación que soporta un grupo saliente tal como OMs, OTf, OTs, Cl, Br o I en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃ o una base org. tal como TEA en un disolvente tal como THF, DMF o DMSO entre 0 °C y + 80 °C. Se pueden encontrar detalles adicionales en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, (1999). Sección Aminas p.779.

Procedimiento sintético general 3 (reacción de Wittig):

La sal de fosonio necesaria se trata en un disolvente tal como agua con una base inorgánica tal como NaOH. El fosforano correspondiente se recoge por filtración y se seca al vacío. Se hace reaccionar con el aldehído necesario en un disolvente aprótico tal como THF, DCM o tolueno entre 0 °C y 90 °C. Como alternativa se puede usar la variante Wittig-Homer de la reacción en la que el éster fosfónico (generado a partir de los correspondientes bromuro y trietilfosfito) se hace reaccionar con el aldehído en presencia de una base tal como NaH o NaOMe en un disolvente tal como éter o THF entre 0 °C y 50 °C.

Procedimiento sintético general 4 (reducción de un doble enlace):

Los derivados de alqueno disueltos en un disolvente tal como MeOH, AE o THF se hidrogenaron sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o PtO₂, o sobre RaNi. Al final de la reacción el catalizador se retira por filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. Como alternativa la reducción se puede llevar a cabo por hidrogenación de transferencia catalítica usando Pd/C y formiato amónico como fuente de hidrógeno.

Procedimiento sintético general 5 (eliminación de los grupos amino protectores):

Los carbamatos de bencilo se desprotegen por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o Pd(OH)₂/C). El grupo Boc se retira en condiciones ácidas tales como HCl en un disolvente orgánico tal como MeOH o dioxano, o TFA solo o diluido en un disolvente tal como DCM. El grupo Fmoc se retira por reacción en presencia de una base orgánica tal como morfolina o piperidina en un disolvente tal como MeCN. Los procedimientos generales adicionales para retirar los grupos protectores de amina se han descrito en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed (1999), 494-653 (Editorial: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento sintético general 6 (eliminación de los grupos protectores de hidroxilo):

Los grupos silil éter se retiran usando fuentes de anión fluoruro tales como TBAF en THF entre 0 °C y + 40 °C o HF en MeCN o usando condiciones ácidas tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH. Los procedimientos adicionales para retirar los grupos TBDMS y TBDPS se proporcionan en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed (1999), 133-139 y 142-143 respectivamente (Editorial: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). Los procedimientos generales adicionales para retirar los grupos protectores de alcohol se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed (1999), 23-147 (Editorial: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). En el caso particular del grupo protector de alquilcarboxi, el alcohol libre se puede obtener por la acción de una base inorgánica tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como MeOH.

Procedimiento sintético general 7 (activación de un alcohol y sustitución con una amina o una azida):

- El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl o TsCl en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como Pir, THF o DCM entre - 30 °C y 50 °C. En el caso del triflato o del mesilato, también se pueden usar Tf₂O o Ms₂O. Estos sulfonatos se pueden hacer reaccionar con yoduro sódico en una cetona tal como acetona ó 2-butanona, en MeCN o en DMF entre 40 °C y 120 °C suministrando los correspondientes derivados de yoduro. Una vez activado (en forma de un derivado sulfonato o yoduro), el alcohol reacciona con una amina o azida sódica en presencia de una base orgánica tal como DIPEA o TEA o una base inorgánica tal como carbonato sódico en un disolvente tal como DMSO o DMF entre 20 °C y 100 °C. Como alternativa, la azida también se puede obtener por activación del alcohol en condiciones de Mitsunobu en presencia de PPh₃ y DEAD o DIAD en un disolvente tal como THF, DMF, DCM o DME entre - 20 °C y 60 °C como se examina por O. Mitsunobu, en *Synthesis* (1981), 1 y reacción con DPPA.

Procedimiento sintético general 8 (reducción de azidas en aminas):

- Las azidas se hidrogenan sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH o AE. En el caso de que la molécula contenga un enlace doble o triple, la reducción se puede llevar a cabo usando PPh₃ en presencia de agua como se describe en *J. Med. Chem.* (1993), 36, 2558-68,

Procedimiento sintético general 9 (oxidación de alcoholes/aldehídos en ácidos):

- Los alcoholes se pueden oxidar directamente en sus correspondientes ácidos por una diversidad de procedimientos como se ha descrito en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999, Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados, p. 1646-1648. Entre ellos, se usan preferentemente [bis(acetoxi)yodo]benceno en presencia de TEMPO, el reactivo de Jones (CrO₃/H₂SO₄), NaIO₄ en presencia de RuCl₃, KMnO₄ ó Pir. H₂Cr₂O₇.

- Los aldehídos se pueden oxidar a sus correspondientes ácidos por una diversidad de procedimientos como se ha descrito en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999, Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados, p. 1653-1655. Entre ellos, se usan preferentemente KMnO₄ en una mezcla de acetona-agua (véase *Synthesis* (1987), 85) o clorito sódico en 2-metil-2-propanol en presencia de 2-metil-2-butenol (véase *Tetrahedron* (1981), 37, 2091-2096).

Procedimiento sintético general 10 (cis-dihidroxiclación):

- Los dioles se obtienen por dihidroxiclación de la correspondiente olefina usando una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio en presencia de un co-oxidante tal como NMO en un disolvente ac. tal como una mezcla de acetona-agua o DCM-agua (véase Cha, J.K. *Chem. Rev.* (1995), 95, 1761-1795). Los cis-dioles quirales enantioméricamente puros o enriquecidos se obtienen usando AD-mix α o AD-mix β en presencia de metanosulfonamida en una mezcla de agua/tBuOH como se ha descrito en *Chem. Rev.* (1994), 94, 2483. El sentido de inducción depende del ligando quiral contenido en la mezcla AD, un ligando basado en dihidroquinina en AD-mix α o un ligando basado en dihidroquinidina en AD-mix β.

Procedimiento sintético general 11 (reducción de aldehído):

Los aldehídos se reducen con un agente reductor de boro o de hidruro de aluminio tal como NaBH₄, LiBH₄ ó LiAlH₄ en un disolvente tal como THF o éter entre - 20 °C y 40 °C.

- Procedimiento sintético general 12 (protección de amina):

- Las aminas se protegen habitualmente en forma de carbamatos tales como Alloc, Cbz, Boc o Fmoc. Se obtienen por reacción de la amina con alilo o cloroformiato de bencilo, dicarbonato de di *terc*-butilo o FmocCl en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También se pueden proteger en forma de derivados de N-bencilo por reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como Na₂CO₃ ó TEA. Como alternativa, se pueden obtener los derivados de N-bencilo a través de aminación reductora en presencia de benzaldehído y un reactivo borohidruro tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃ en un disolvente tal como MeOH, DCE o THF. Las estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de amina se han descrito en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed (1999), 494-653 (Editorial: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

- 50 Procedimiento de preparación general:

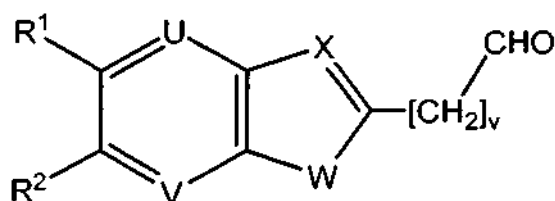
Preparación de los compuestos de fórmula (I):

Los compuestos de fórmula (I) se puede elaborar mediante los procedimientos que se dan a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o los disolventes usados en particular, pero tales condiciones se pueden

determinar por una persona experta en la materia mediante los procedimientos de optimización de rutina.

Las secciones a) a f) en lo sucesivo en el presente documento describen los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula (I). Si no se indica de otro modo, los grupos genéricos o los números enteros m, c, r, s, t, u, A, B, G, Q, R¹, R², U, V, W, X e Y son como se ha definido para la fórmula (I). En algunos casos los grupos genéricos según se usan a continuación podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los siguientes esquemas y de ese modo necesitarán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Se hace referencia a continuación a los procedimientos sintéticos generales usados de forma repetida a lo largo del texto y se describen en la sección anterior con el título "Procedimientos sintéticos generales".

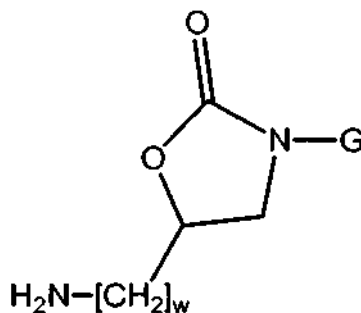
a) Los compuestos de fórmula (I) en la que m es 1, A es -NHCH₂-[#], -CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂-[#], -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-[#] o -CH₂NHCH₂CH₂-[#], en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B es un enlace se pueden elaborar de acuerdo con la presente invención por reacción de los compuestos de fórmula (II)



(II)

15

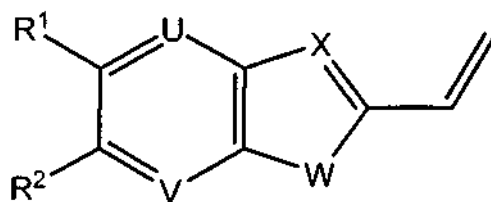
en la que v representa 0, 1 ó 2 con los compuestos apropiados de fórmula (III)



(III)

en la que w representa 1, 2 ó 3, siguiendo el procedimiento sintético general 1.

b) Los compuestos de fórmula (I) en la que m es 1, W representa *-CH=CR^a- o *-N=CH-, en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno, A representa -CH₂NHCH₂- y B representa un enlace se pueden elaborar de acuerdo con la presente invención por reacción de los compuestos de fórmula (IV)

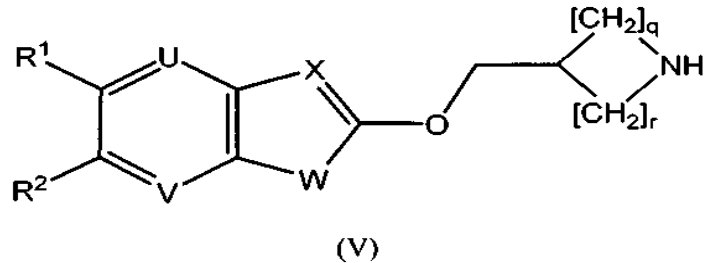


(IV)

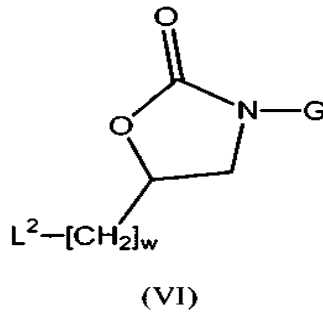
en la que X representa N y W representa -CH=CH- con los compuestos apropiados de fórmula (III) en la que w representa 2, en presencia de un ácido tal como AcOH entre 60 °C y 120 °C.

25

c) Los compuestos de fórmula (I) en la que m es 0, A es $-\text{OCH}_2^{\#}$, en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B es un grupo de fórmula (E) se pueden elaborar de acuerdo con la presente invención por reacción de los compuestos de fórmula (V)

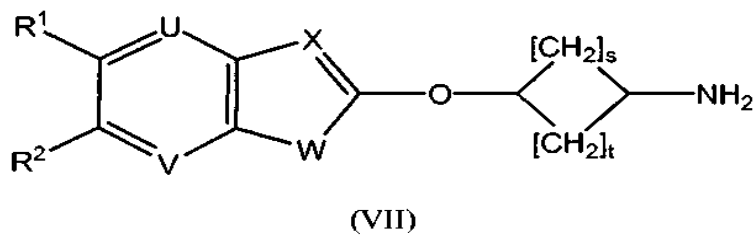


5 con los compuestos apropiados de fórmula (VI)



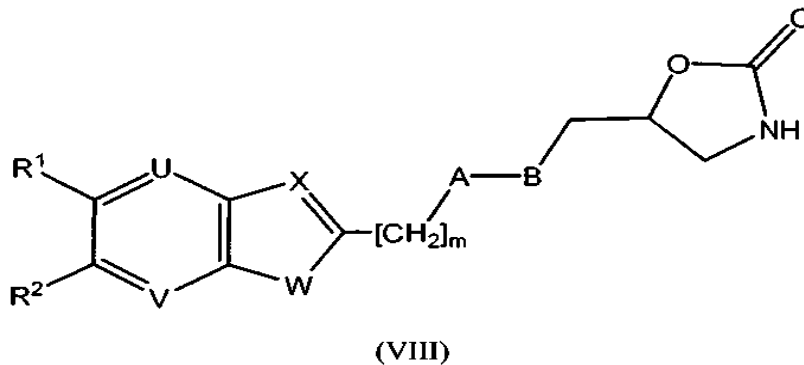
en la que w es 1 ó 2 y L^2 es un halógeno tal como yoduro, o un grupo de fórmula $-\text{OSO}_2R^d$ en la que R^d es metilo, CF_3 ó p-tolilo, de acuerdo con el procedimiento sintético general 2.

10 d) Los compuestos de fórmula (I) en la que m es 0, A es O y B es un grupo de fórmula (F) se pueden elaborar de acuerdo con la presente invención por reacción de los compuestos de fórmula (VII)



con los compuestos apropiados de fórmula (VI) en la que w es 1.

15 e) Los compuestos de fórmula (I) también se pueden obtener por reacción de sustitución de un compuesto aromático nucleofílico o por una reacción de acoplamiento catalizada por Pd o Cu (como se describe por ejemplo en Org. Lett. (2006), 8, 5609-5612) a partir de los compuestos de fórmula (VIII)



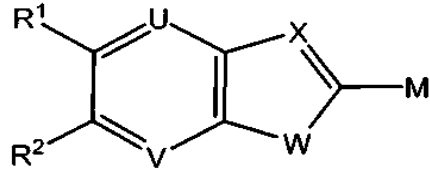
y los compuestos apropiados de fórmula (IX)



en la que LG^2 representa halógeno o OTf.

5

f) Los compuestos de fórmula (I) en la que m es 1, A es $-NHCH_2CH_2NH-$ o piperazin-1,4-diilo y B representa un enlace o m es 0, A representa $-NHCH_2CH_2NHCH_2-$ en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace se pueden elaborar de acuerdo con la presente invención por reacción de los compuestos de fórmula (X)



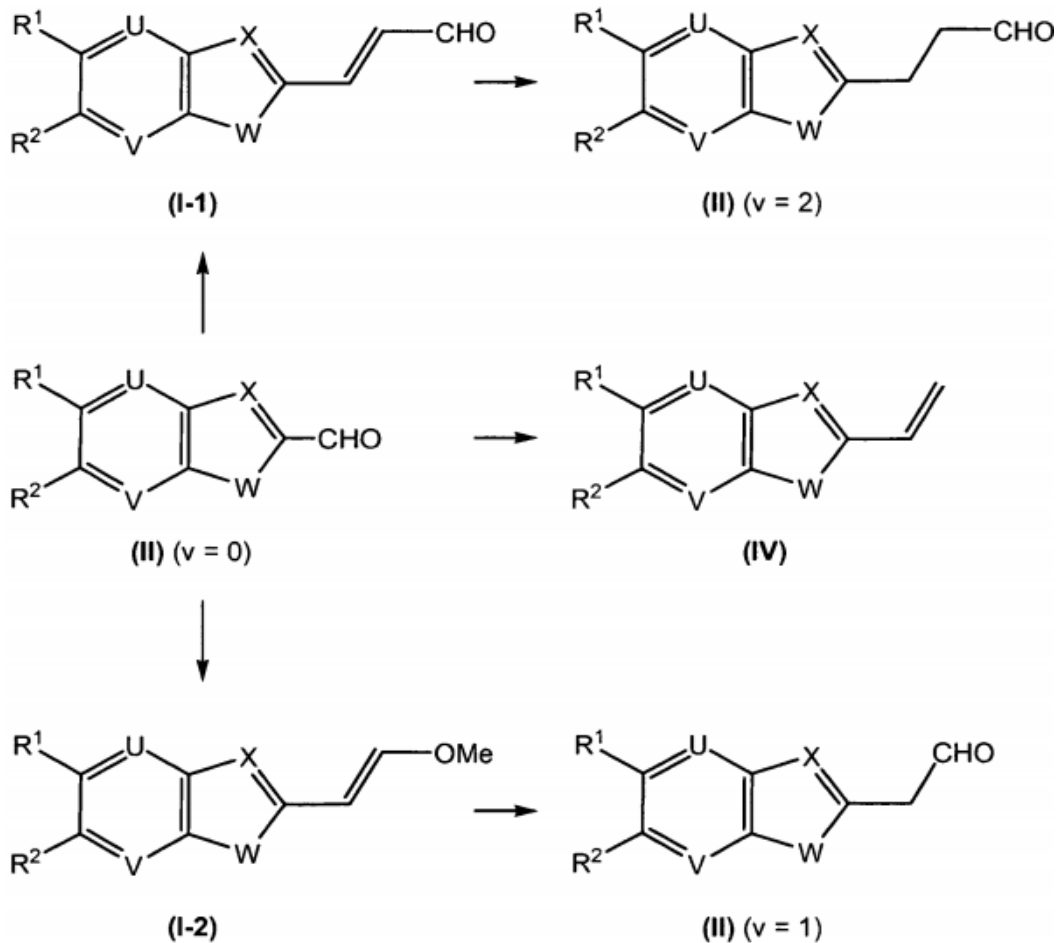
(X)

10

en la que M representa $-CH_2NHCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$ ó piperazin-1-ilmetilo con los compuestos apropiados de fórmula (VI) de acuerdo con el procedimiento sintético general 2.

Preparación de los compuestos de fórmulas II a IX:

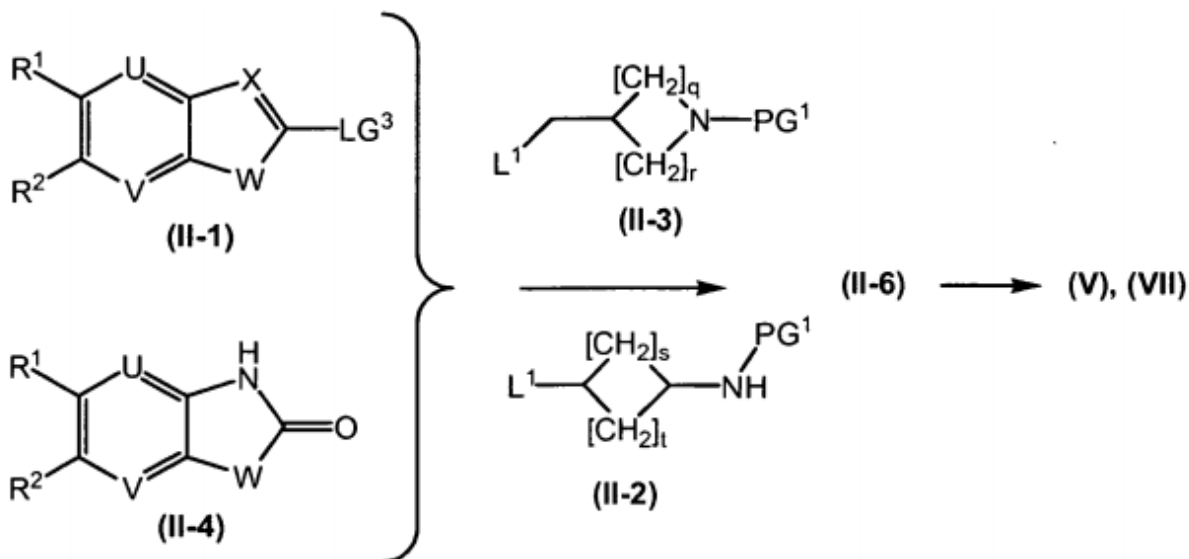
Los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener como se describe en lo que sigue en el Esquema 1.



Esquema 1

Los aldehídos de fórmula (II), en la que v es 0, se hacen reaccionar con formil metileno trifenilfosforano siguiendo el procedimiento sintético general 3 y los aldehídos insaturados resultantes de fórmula (I-1) se reducen a los correspondientes aldehídos de fórmula (II), en la que v es 2, siguiendo el procedimiento sintético general 4. Los aldehídos de fórmula (II), en la que v es 0, también se hacen reaccionar con metoxi metilentrifenilfosforano seguido del procedimiento sintético general 3 y los éteres enólicos resultantes (I-2) se transforman en los aldehídos correspondientes de fórmula (II), en la que v es 1, por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico ac..

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener por reacción de los aldehídos de fórmula (II), en la que v es 0, con metilentrifenilfosforano siguiendo el procedimiento sintético general 3. Los compuestos de fórmulas (V) y (VII) se pueden obtener como se describe en lo que sigue en el Esquema 2.



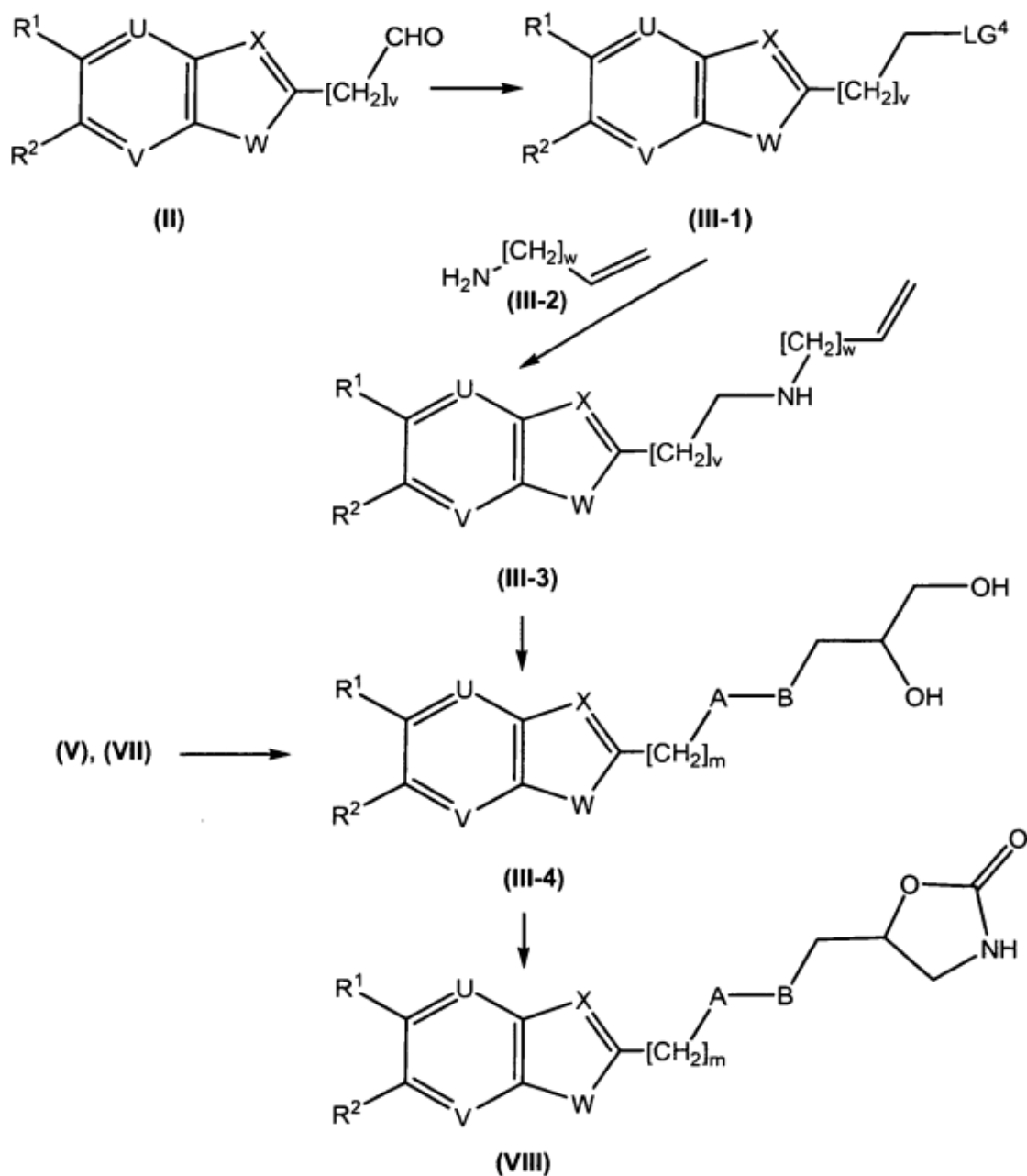
Esquema 2

10

En el Esquema 2, LG³ representa un halógeno, L¹ representa hidroxilo, halógeno o OMs y PG¹ representa un grupo protector de amino tal como Cbz o Boc.

Los derivados de fórmula (II-1) se pueden hacer reaccionar con los derivados correspondientes de fórmulas (II-2) ó (II-3) en las que L¹ es OH en presencia de una base tal como NaH o tBuOK para dar los productos intermedios *N*-protegidos (II-6). Como alternativa, los derivados de fórmula (II-4) se pueden hacer reaccionar con los derivados correspondientes de fórmulas (II-2) ó (II-3) en las que L¹ es OH en condiciones de Mitsunobu (Synthesis (1981), 1) ó en las que L¹ es halógeno o mesilato en presencia de una base tal como NaH, Cs₂CO₃ ó K₂CO₃. Los compuestos resultantes de fórmula (II-6) después se pueden *N*-desproteger siguiendo el procedimiento sintético general 5, proporcionando los compuestos de fórmula (V) ó (VII).

20 Los compuestos de fórmula (VIII) se preparan como se describe en lo que sigue en el Esquema 3.



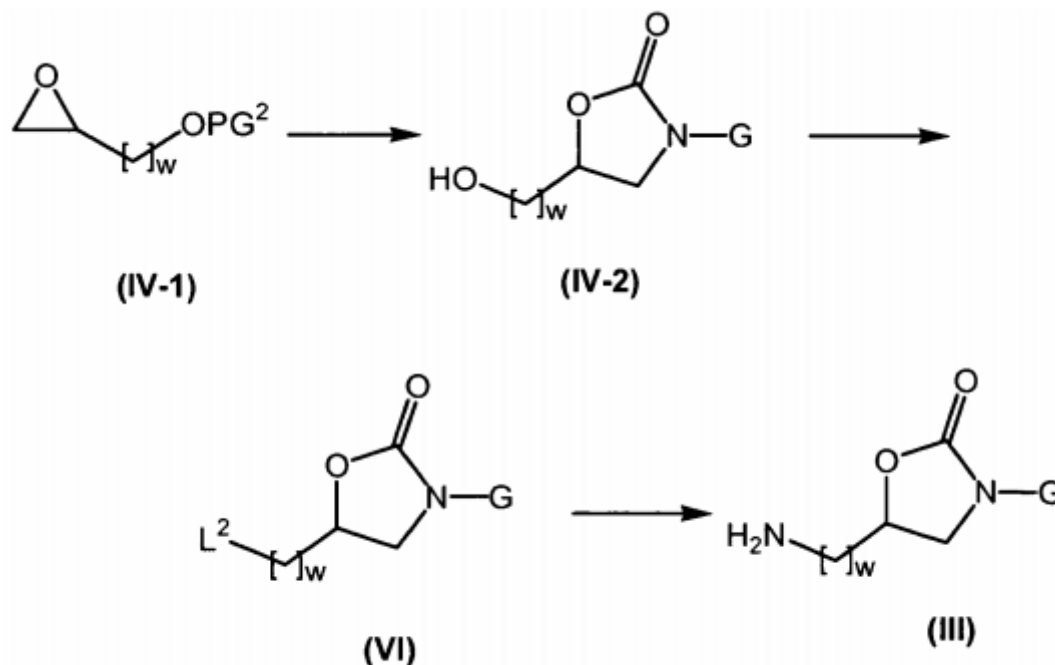
Esquema 3

En el Esquema 3, LG^4 representa halógeno tal como yodo o bromo, o OSO_2R^d en el que R^d es metilo, CF_3 ó p-tolilo; v representa 0, 1 ó 2 y w representa 1, 2, 3 y v más w es 3.

- 5 Las oxazolidinonas de fórmula (VIII) se pueden formar a partir de los dioles de fórmula (III-4) por activación
 10 secuencial del alcohol primario, seguido de la etapa de activación del procedimiento sintético general 7, formación de
 epóxido por tratamiento con una base tal como K_2CO_3 , reacción con azida sódica seguido de hidrogenación sobre
 un catalizador de metal noble tal como Pd/C o reducción en presencia de $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$, posterior transformación en sus
 carbamatos correspondientes con CbzCl o Boc_2O y posterior cierre del anillo con una base como NaH. Los
 productos intermedios de fórmula (III-4) se pueden obtener por reacción de los productos intermedios de fórmulas
 (V) y (VII) con un halogenuro de alilo o de homoalilo, seguido de *cis*-dihidroxilación usando el procedimiento sintético
 general 10, ó por *cis*-dihidroxilación de los derivados de fórmula (III-3); las aminas secundarias necesitan ser
 protegidas siguiendo el procedimiento sintético general 12 antes de la *cis*-dihidroxilación. Los productos intermedios
 de fórmula (III-3) se pueden obtener por reducción secuencial de los aldehídos de fórmula (II) siguiendo el
 procedimiento sintético general 11, activación del alcohol resultante y reacción con una amina de fórmula (III-2)

siguiendo el procedimiento sintético general 7. Como alternativa se pueden obtener a través de aminación reductora entre los aldehídos de fórmula (II) y las aminas de fórmula (III-2) siguiendo el procedimiento sintético general 1. Si se necesita, el grupo protector de amino se puede eliminar siguiendo el procedimiento sintético general 5.

Los compuestos de fórmula (III) y (VI) se pueden preparar como se describe en lo que sigue en el Esquema 4.



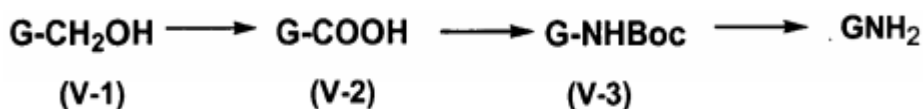
Esquema 4

5

En el Esquema 4, PG^2 representa un grupo protector de alcohol tal como TBDMS, TBDPS o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, en el que R^e representa alquilo (C_{1-4}), L^2 representa N_3 , halógeno o OSO_2R^d en el que R^d es metilo, CF_3 ó *p*-tolilo.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener a partir de los derivados correspondientes de fórmula (VI), en la que L^2 representa azida, siguiendo el procedimiento sintético general 8. Los compuestos de fórmula (VI) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (IV-2) siguiendo el procedimiento sintético general 7. Los alcoholes de fórmula (IV-2) se pueden obtener por reacción de los epóxidos de fórmula (IV-1) con los aniones de los carbamatos de fórmula GNHCOOR en la que R representa alquilo (C_{1-4}) (preferentemente metilo o etilo) o bencilo en presencia de una base tal como KHMDS o terc-butolato de litio, seguido de desprotección de alcohol como se ha descrito en el procedimiento sintético general 6. Como alternativa los epóxidos de fórmula (IV-1) se pueden hacer reaccionar con las aminas de fórmula GNH_2 en presencia de LiClO_4 y los derivados aminoalcohol resultante se pueden hacer reaccionar con CDI y el grupo protector de alcohol se puede eliminar siguiendo el procedimiento sintético general 6, proporcionando los productos intermedios de fórmula (IV-2).

Los compuestos de fórmula GNH_2 están disponibles comercialmente o se preparan a partir de los alcoholes bencílicos conocidos de fórmula (V-1) como se describe en lo que sigue en el Esquema 5.



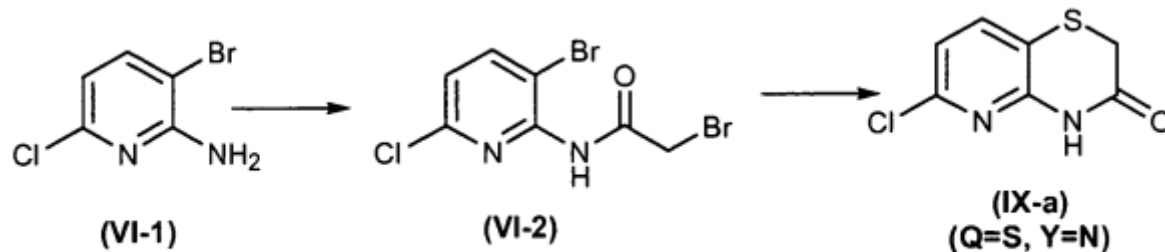
Esquema 5

20

Los alcoholes bencílicos conocidos de fórmula (V-1) se pueden oxidar a los correspondientes ácidos carboxílicos siguiendo el procedimiento sintético general 9. Los ácidos carboxílicos resultantes de fórmula (V-2) se pueden hacer reaccionar después con difenilfosforil azida en presencia de *t*BuOH entre 40° y 100 °C proporcionando los carbamatos de fórmula (V-3). Los compuestos de fórmula GNH_2 después se pueden obtener siguiendo el procedimiento sintético general 5.

25

Los compuestos de fórmula (IX) están disponibles en el mercado (por ejemplo, IX-a = G1-LG² en la que LG² es halógeno, Q = O; Y = N: número de registro CAS 337463-99-7; Q = S; Y = CH número de registro CAS 6376-70-1; Q = O; Y = CH número de registro CAS 7652-29-1). El compuesto de fórmula (IX-a) = G1-LG² en la que Y es N y Q es S se puede obtener como se describe en lo que sigue en el Esquema 6.



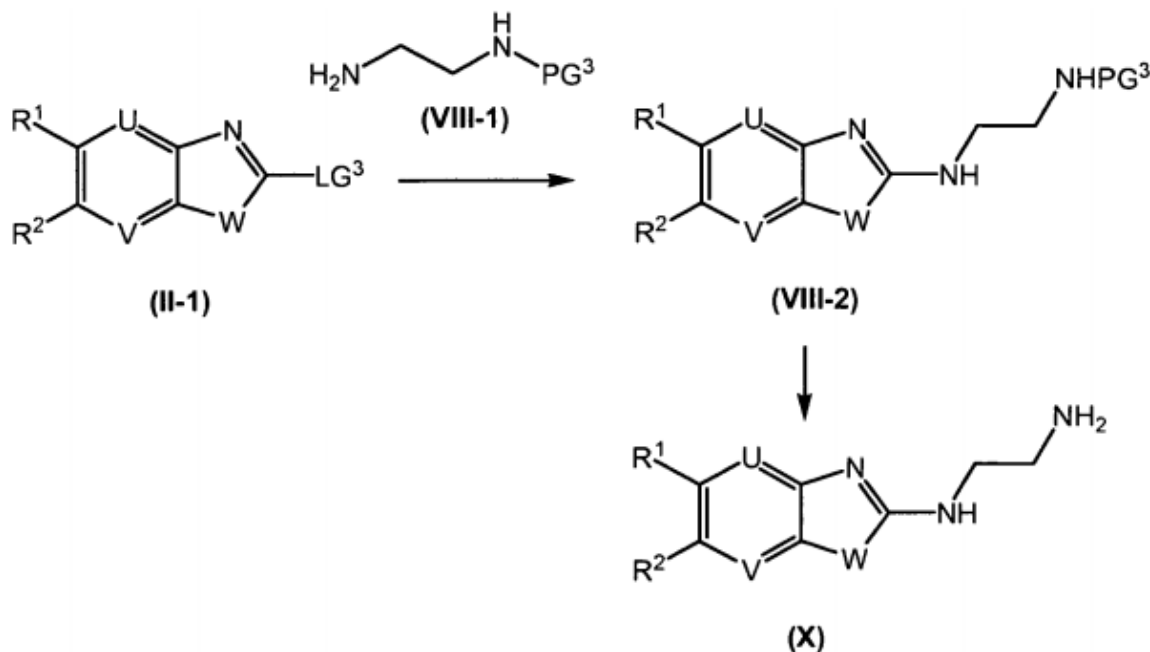
Esquema 6

5

El derivado de bromo de fórmula (VI-1), preparado de acuerdo con el documento de Patente WO 2008/065198, se puede hacer reaccionar con bromuro de bromoacetilo y el derivado resultante de fórmula (VI-2) se puede hacer reaccionar con tioacetato sódico en presencia de metilato sódico, proporcionando el compuesto de fórmula (IX-a) en la que Q = S e Y = N.

- 10 Los compuestos de fórmula (IX-a) = G1-LG² en la que Y es CH, Q es O o S y LG² es OTf y los compuestos de fórmula (IX-b) = G2-LG² en la que Z¹, Z² y Z³ son CH y LG² es OTf se pueden obtener por reacción de los compuestos correspondientes de fórmula (IX-a) o (IX-b) en la que LG² es OH con Tf₂O. El compuesto de fórmula (IX-b) = G2-LG² en la que Z¹, Z² y Z³ son CH y LG² es yodo es comercial (número de registro CAS 57744-67-9). Los productos intermedios respectivos de fórmula (IX-a) o (IX-b) en la que LG² es OH están disponibles en el mercado
- 15 (número de registro CAS 53412-38-7; número de registro CAS 10288-72-9) o se preparan de acuerdo con el documento EP 106816.

Los compuestos de fórmula (X) en la que M representa -NHCH₂CH₂NH₂ se pueden obtener como se describe en lo que sigue en el Esquema 7.



Esquema 7

- 20 Los compuestos de fórmula (II-1) se pueden hacer reaccionar (Esquema 8) con los compuestos de fórmula (VIII-1) (en la que PG³ representa un grupo protector de amino tal como Cbz o Boc). El grupo protector PG³ después se puede eliminar de acuerdo con el procedimiento sintético general 5.

Los compuestos de fórmula (X) en la que M representa $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ó piperazin-1-ilmetilo se pueden obtener por reacción de los aldehídos de fórmula (II) con éster de *terc*-butilo del ácido (2-amino-etil)-carbámico o piperazina de acuerdo con el procedimiento sintético general 1, seguido, en el primer caso, de la eliminación del grupo protector de amino usando el procedimiento sintético general 5.

5 Preparación de los productos intermedios elaborados de fórmulas (II) y (IV-1):

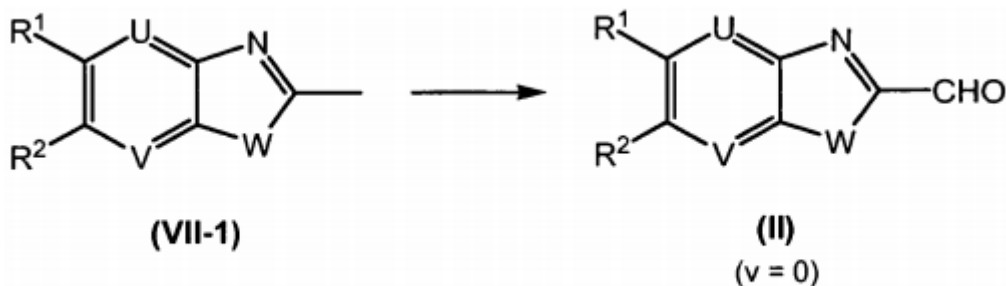
Los compuestos de fórmula (II) en la que v es 0, W es S, X es N, U es CH, V es CH y R^1 es hidrógeno, flúor o metoxi están disponibles en el mercado o se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el documento US 5.322.847.

Los compuestos de fórmula (II) en la que v es 0, W es S, X es CH, U es CH o N, V es CH o N y R^1 es hidrógeno, flúor o metoxi están disponibles en el mercado o se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el documento de Patente WO 2004/22551 o Bio org. Med. Chem. (2004), 12, 2251-2273.

Los compuestos de fórmula (II) en la que v es 0, W es $\text{CH}=\text{CR}^a$, X es CH o N, U es CH o N, V es CH o N y R^1 es hidrógeno, flúor o metoxi están disponibles en el mercado o se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con Org. Biomol. Chem. (2005), 3(14), 2543-57, Sciences of Synthesis (2005), 15, 389-549 o con el documento de Patente WO 2006/132739.

15 Los compuestos de fórmula (II) en la que v es 0, W es $^*\text{N}=\text{CH}-$, en el que el asterisco indica el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W, X es CH o N, U es CH o N, V es CH o N, con la condición de que al menos uno de X, U y V sean CH, y R^1 es hidrógeno, flúor o metoxi estén disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con el documento de Patente WO 2006/009734.

20 Los compuestos de fórmula (II) en la que v es 0 también se pueden obtener como se describe en lo que sigue en el Esquema 8.



Esquema 8

Los compuestos de fórmula (II) en la que v es 0 se pueden obtener de este modo por oxidación con SeO_2 del correspondiente derivado metilo de fórmula (VII-1). Los compuestos de fórmula VII-1 están disponibles en el mercado (por ejemplo, números de registro CAS 399-75-7, 30489-80-6, 857970-22-0, 1831-88-5, 1128-74-1 ó 19490-87-0) ó se pueden preparar por analogía con procedimientos conocidos (por ejemplo, reacción de un precursor de anilina disponible en el mercado con crotonaldehído (Tetrahedron Lett. (2006), 47(11), 1783-1785) ó por reacción de un derivado de o-fenilendiamina con hidroxiacetona (Synlett (2005), 6, 1003-1005).

Los compuestos de fórmula (II-2) y (II-3), en las que L^1 es halógeno o mesilato, pueden tener su origen a partir de los respectivos alcoholes (II-2) ó (II-3) disponibles en el mercado, en los que L^1 es hidroxilo, siguiendo la primera etapa del procedimiento sintético general 7.

Los compuestos de fórmula (II-1) están disponibles en el mercado (U = V = CH y W = S) o se pueden preparar de acuerdo con J. Med. Chem. (2008), 51(5), 1492-1495; J. Med. Chem. (1981), 24(1), 93-101; documento de Patente WO 98/43975 ó Gazz. Chim. Ital. (1966), 96(11), 1456-69.

Los compuestos de fórmula (II-4) en la que W es S, R^1 es MeO o Br y U = V = CH o en la que W es S, R^1 es Cl, R^2 es H, U = CH y V = N están disponibles en el mercado (número de registro CAS 15193-51-8, 199475-45-1 y 112523-34-9) ó se pueden preparar de acuerdo con el documento de Patente WO 2008/009700 ó el documento de Patente de Patente WO 2003/011868. Los otros compuestos de fórmula (II-4) en la que W es $-\text{CH}=\text{CH}-$ están disponibles en el mercado (por ejemplo, U = V = CH) ó se pueden preparar de acuerdo con el documento de Patente WO 2008/071961; J.Heterocicl. Chem. (1986), 23(2), 501-4; documento de Patente WO2006/1343 ó documento de Patente WO 2008/009700.

Los compuestos de fórmula (IV-1) en la que w es 1 y PG^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, en el que R^e representa alquilo (C_{1-4}), están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (III-1) en la que w es 2 ó 3 y PG^2 es TBDMS se pueden

preparar de acuerdo con el documento de Patente WO 2007/144423 o con el documento de Patente EP 518672.

Los compuestos de fórmula GNHCOOR se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados de anilina GNH₂ y del correspondiente cloroformiato.

Ejemplos

- 5 Todas las temperaturas se indican en °C. Los compuestos se caracterizan por RMN ¹H (300 MHz) (Varian Oxford); o por RMN ¹H (400 MHz) (Bruker Avance 400). Los desplazamientos químicos δ se dan en ppm en relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = duplete, t = triplete, c = cuádruplete, p = quintuplete, hex = hexete, hep = heptete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz. Como alternativa los compuestos se caracterizan por LC-MS (Sciex API 2000 con una Bomba Binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o
10 con una Agilent quadrupole MS 6140 con una Bomba Binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); por TLC (placas de TLC de Merck, Gel de Sílice 60 F₂₅₄); o por el punto de fusión. Los compuestos se purifican por cromatografía sobre gel de Sílice 60A. NH₄OH como se usa para CC es ac. al 25%.

- 15 La HPLC se hace sobre una fase estacionaria tal como una columna (1,8 μm) Zorbax SB C 18 de resolución rápida, o una columna (1,8 μm) Zorbax Eclipse Plus C18 de resolución rápida. Las condiciones típicas de HPLC son un gradiente de eluyente A (agua: acetonitrilo 95:5 con un 0,1% de ácido fórmico, en presencia o no de 5 mmol/l de formiato amónico) y eluyente de B (acetonitrilo: agua 95:5 con un 0,1% de ácido fórmico, en presencia o no de 5 mmol/l de formiato amónico), con un caudal de 0,8 a 5 ml/min.

- 20 Los racematos se pueden separar en sus enantiómeros como se ha descrito anteriormente. Las condiciones preferentes para la HPLC quiral son: columna ChiralPak AD (4,6 x 250 mm, 5 μm), usando una mezcla isocrática (por ejemplo con una relación de 10/90) de eluyente A (EtOH, en presencia de la cantidad apropiada de dietilamina; por ejemplo un 0,1%) y eluyente B (Hex), a ta, con un caudal de por ejemplo 0,8 ml/min.

Procedimientos generales:

Procedimiento A: aminación reductora:

- 25 Una solución de amina (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en DCE/MeOH 1:1 (10 ml) se agita a ta durante una noche posiblemente en presencia de un desecante tal como MgSO₄ ó tamices moleculares de 3 Å. Se añade NaBH₄ (2-5 eq.) y se permite que la reacción progrese durante una hora. La reacción se diluye con DCM y con NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Como alternativa, una solución de amina (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en DCE/MeOH 1:1 (10 ml) se trata con NaBH(OAc)₃ (2 eq.). La mezcla se agita a ta hasta conversión completa. La reacción se diluye con DCM y con NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se
30 seca sobre MgSO₄ y se concentra. Los productos se purifican por CC (DCM/MeOH + NH₄OH) o por HPLC prep. (Waters XBridge C18, 5μm, ODB, 19 x 50 mm, MeCN/0,5% NH₄OH, de 10:90 a 95:5, caudal: 40 ml/min)

Procedimiento B: alquilación de aminas con mesilatos.

- 35 Una solución de amina (1,0-2,3 mmol), mesilato (1 mmol) y DIPEA (1-1,1 mmol) en DMSO seco se calienta a 60-80 °C hasta la finalización de la reacción (1-5 días). Después de un periodo de refrigeración, se añaden agua y AE y las fases se separan. La fase ac. se extrae dos veces más con AE y las fases org. combinadas se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida. El residuo después se purifica por CC.

Procedimiento C: alquilación de aminas con yoduros:

- 40 Una solución de amina (1 mmol), yoduro (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calienta a 70 °C hasta la finalización de la reacción (1-3 días). Después de un periodo de refrigeración, se añaden agua y AE y las fases se separan. La fase ac. se extrae dos veces más con AE y las fases org. combinadas se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida. El residuo después se purifica por CC.

Procedimiento D: desprotección de Boc:

- 45 La amina protegida con Boc (1 mmol) se disuelve en DCM (5 ml) y se trata con Et₃SiH (opcional; 0,2 ml, 1,1 eq.) y TFA (2 ml). La mezcla se agita a ta durante 1 h, se concentra *al vacío* y se recoge en DCM/NH₄OH ac.. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida.

Preparación de intermedios:

Intermedio 1: éster de (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetilo del ácido metanosulfónico:

1.i. 6-[(S)-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-propilamin]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 50 A una solución de *terc*-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano (comercial; 4,25 g, 22,6 mmol) en MeCN (70 ml) se añadió LiClO₄ (7,20 g, 3 eq.). Después se añadió 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (comercial; 3,70 g, 1 eq.) y la

mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:25:2) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color marrón pálido (5,25 g, rendimiento del 66%).
MS (ESI, m/z): 353,3 [M+H]⁺.

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

Una solución del producto intermedio 1.i (10,24 g, 29 mmol) y CDI (9,71 g, 2 eq.) en THF (140 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h; la mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre AE y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se trituró con Et₂O para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,30 g, rendimiento del 57%).

10 MS (ESI, m/z): 379,2 [M+H]⁺.

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

Una suspensión del producto intermedio 1.ii (6,30 g, 16,6 mmol) en THF (15 ml) se trató con TBAF (1 M en THF, 16,6 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 3 h y después se repartió entre agua y AE. La fase ac. se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron. El residuo se trituró con AE para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,49 g, rendimiento del 79%).

15 MS (ESI, m/z): 265,5 [M+H]⁺.

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

20 Una suspensión del producto intermedio 1.iii (4,93 g, 18,7 mmol) en DCM anhidro (110 ml) se trató con DIPEA (12,0 ml, 3,75 eq.) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió Ms₂O (4,88 g, 1,5 eq.) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió agua y la agitación continuó durante 15 min a ta. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y DCM. El sólido obtenido de este modo se trituró con DCM/MeOH/NH₄OH (1000/25/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,785 g, rendimiento del 60%).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,72 (s, 1H); 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): 343,3 [M+H]⁺.

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

2.i. 6-((S)-3-cloro-2-hidroxi-propilamino)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

30 Una suspensión de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (18,0 g, 100 mmol; comercial) y Ca(OTf)₂ (0,5 eq.) en MeCN (800 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. Se añadió (S)-epiclorhidrina (18,5 g, 200 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 72 h y a 45 °C durante 24 h. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida. Después de tratamiento ac. y extracción con AE, el compuesto del título cristalizó a partir de AE en forma de un sólido de color beige (17,38 g, rendimiento del 64%).

35 MS (ESI, m/z): 273,2 [M+H]⁺.

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

40 Una solución del producto intermedio 2.i (39,3 g, 144 mmol) y CDI (28,0 g, 1,2 eq.) en THF (1 l) se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre AE y agua. La fase ac. se extrajo una vez más con AE y las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por CC (AE/Hept 2:1, AE) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (34,2 g, rendimiento del 79%).

MS (ESI, m/z): 299,1 [M+H]⁺.

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

45 Una mezcla del producto intermedio 2.ii (14,0 g, 46,9 mmol) y NaI (3 eq.) en 2-butanona (150 ml) se calentó a 85 °C durante 2 días. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con un 10% ac. (300 ml) y éter/AE (150 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y se filtró. Los sólidos se lavaron a fondo con agua y éter y se secaron en AV para producir un sólido de color beige pálido. Las fases de los filtrados combinados se separaron y la fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir un sólido de color beige pálido. Los sólidos de ambos procedimientos se combinaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige pálido (15,0 g, rendimiento del 82%).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,56 (s, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,12 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H); 4,71 (m, 1H); 4,14 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 3,59 (m, 3H); 3,31 (s, 2H).
MS (ESI, m/z): 391,4 [M+H]⁺.

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

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

Una solución de éster de bencilo del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (13,0 g, 45,6 mmol) en THF (220 ml) se enfrió a -78 °C antes de la adición gota a gota de nBuLi (29,5 ml de una solución 2,36 M en hexanos, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se calentó a -15 °C. A esta temperatura se añadió gota a gota butirato de (S)-glicidilo (7,37 g, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió Cs₂CO₂ (punta de una espátula) y la mezcla se calentó a 40 °C hasta la conversión completa. La mezcla se diluyó con AE y se lavó con una solución ac. sat. de NH₄Cl y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (Hex/AE 2:1, 1:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (7,04 g, rendimiento del 62%).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) 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).

3.ii. éster de (S)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo del ácido metanosulfónico:

Una solución del producto intermedio 3.i (7,0 g, 27,9 mmol) en DCM (140 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (5,70 ml, 1,2 eq.) y MsCl (2,40 ml, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (9,0 g, rendimiento del 98%).

15 MS (ESI, m/z): 330,3 [M+H]⁺.

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

Una mezcla del producto intermedio 3.ii (9,0 g, 27,3 mmol) y NaI (16,4 g, 4 eq.) en acetona (150 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con agua/DCM. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter/AE para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,91 g, rendimiento del 70%).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,68 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,33 (m, 1H).
25 MS (ESI, m/z): 362,2 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 4: 6-[(R)-5-(2-yodo-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

4.i. Terc-butil-dimetil-((R)-2-oxiranil-etoxi)-silano y (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butano-1,2-diol:

Los productos intermedios del título se prepararon por analogía con Kishi y col., Org. Lett. (2005), 7, 3997, (producto intermedio S2-3) mediante resolución cinética hidrolítica de (RS)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (preparado de acuerdo con J. Org. Chem. (2008), 73, 1093). Se aislaron dos compuestos después de CC (Hept/AE 2:1).

Primer compuesto de elución: terc-butil-dimetil-((R)-2-oxiranil-etoxi)-silano (aceite incoloro, 25,3 g, rendimiento del 48%).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,74 (m, 2H), 0,90 (d, J = 0,6 Hz, 9H), 0,06 (s, 6H).

Segundo compuesto de elución: (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butano-1,2-diol (aceite incoloro, 24,9 g, rendimiento del 43%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,89 (m, 3 H), 3,62 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,42 (s a, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

40 4.ii. 6-[(R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (10,68 g, 59,3 mmol; comercial) y terc-butil-dimetil-((R)-2-oxiranil-etoxi)-silano (primer compuesto de elución en la etapa 4.i., 12,0 g, 59,3 mmol) en 9-1 EtOH/H₂O (320 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina de partida residual se pudo eliminar mediante la adición de Et₂O/MeOH seguido de filtración. El filtrado que contenía el producto se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (18,8 g, rendimiento del 83%) que se usó como tal en la siguiente etapa.

45 MS (ESI, m/z): 383,2 [M+H]⁺.

4.iii. 6-[(R)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del producto intermedio 4.ii (23,5 g, 49,1 mmol) y CDI (9,57 g, 1,2 eq.) en THF (250 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre AE y agua. La fase ac. se extrajo una vez más con AE y las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄O 1000:50:4) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (8,4 g, rendimiento del 42%).

50 MS (ESI, m/z): 409,3 [M+H]⁺.

55 4.iv. 6-[(R)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del producto intermedio 4.iii (8,4 g, 20,6 mmol) en THF (50 ml) se trató con TBAF (solución 1 M en THF, 24,7 ml, 1,2 eq.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla se repartió entre agua y AE y la fase ac. se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O/E para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,79 g, rendimiento del 79%).

MS (ESI, m/z): 295,5 [M+H]⁺.

4.v. éster de 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il-etilo del ácido metanosulfónico:

Una solución del producto intermedio 4.iv (4,7 g, 16,0 mmol) y DIPEA (7,54 ml, 2,9 eq.) en DCM anhidro (80 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con MsCl (1,50 ml, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM y las fases se separaron. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5,80 g, rendimiento del 98%).

MS (ESI, m/z): 373,4 [M+H]⁺.

4.vi. 6-[(R)-5-(2-yodo-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una suspensión del producto intermedio 4.v (3,5 g, 9,4 mmol) y NaI (4,23 g, 3 eq.) en 2-butanona (35 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con éter/AE (20 ml) y se trató con Na₂S₂O₃ ac. al 10% (60 ml). Después de agitar durante 10 min las fases se separaron y la fase ac. se lavó con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con agua (2 x), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O/AE para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,52 g, rendimiento del 93%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,55 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,10 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 405,0 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 5: 6-[(rac)-(3-amino-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

5.i. éster de *tert*-butilo del ácido [(rac)-4-hidroxi-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-pentil]-carbámico:

Una solución de éster de *tert*-butilo del ácido ((rac)-3-oxiranil-propil)-carbámico (1,08 g, 5,34 mmol, comercial) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (1,01 g, 5,61 mmol) en 9:1 EtOH/H₂O (20 ml) se calentó a 70 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración la mezcla se concentró al vacío y se purificó por CC (DCM-MeOH-NH₄O 1000:50:4) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color beige (767 mg, rendimiento del 38%).

MS (ESI, m/z): 382,1 [M+H]⁺.

5.ii. éster de *tert*-butilo del ácido {3-[(rac)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-carbámico:

Una solución del producto intermedio 5.i (519 mg, 1,36 mmol) y CDI (455 mg, 2 eq.) en THF anhidro (5,5 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración la mezcla se concentró *al vacío* y se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CC (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (412 mg, rendimiento del 74%).

MS (ESI, m/z): 408,5 [M+H]⁺.

5.iii. 6-[(rac)-5-(3-amino-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del producto intermedio 5.ii (402 mg, 0,987 mmol) y usando el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (290 mg, rendimiento del 96%).

MS (ESI, m/z): 308,2 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 6: 6-[(R)-5-(3-amino-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

6.i. 6-[(R)--(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-penilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una mezcla de (R)-*tert*-butil-dimetil-(3-oxiranil-propoxi)-silano (13 g, 60 mmol, preparado de acuerdo con Organic Letters (2005), 7, 3997) y 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (9,9 g) en EtOH/H₂O (9:1, 325 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (Hept/AE 1:1) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color marrón (8,9 g, rendimiento del 39%).

MS (ESI, m/z): 381,2 [M+H]⁺.

6.ii. 6-[(R)-5-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una solución del producto intermedio 6.i (8,8 g, 23 mmol) en THF (500 ml) se trató con CDI (5,6 g, 1,5 eq.) y se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con AE y se lavó con agua y salmuera, se

secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se cristalizó a partir de Hept/AE para dar la oxazolidinona deseada en forma de un sólido de color naranja (9,8 g, cuant.).

MS (ESI, m/z): 407,6 [M+H]⁺.

6.iii. 6-[(R)-5-(3-hidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 5 Una suspensión del producto intermedio 6.ii (9,8 g, 24 mmol) en THF (95 ml) se trató con una solución de TBAF 1 M en THF (1 eq.). La solución de color marrón se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con AE, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (AE, AE/MeOH 9:1) seguido de cristalización con éter/AE para dar el alcohol deseado en forma de un sólido de color amarillento (5,0 g, rendimiento del 71%).

10 MS (ESI, m/z): 293,3 [M+H]⁺.

6.iv. éster de 3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilo del ácido metanosulfónico:

- 15 Una suspensión del producto intermedio 6.iii (2,0 g, 6,8 mmol) en DCM (40 ml) se trató con TEA (1,9 ml, 2 eq.) y se trató gota a gota con MsCl (0,940 g, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 h, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el mesilato deseado en forma de un sólido de color beige (2,5 g, rendimiento del 98%).

MS (ESI, m/z): 371,3 [M+H]⁺.

6.v. 6-[(R)-5-(3-azido-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 20 Una solución del producto intermedio 6.iv (2,3 g, 5,9 mmol) en DMF (12 ml) se trató con NaN₃ (464 mg, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con AE. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se trituró con Hept para dar la azida deseada en forma de un sólido de color beige (1,7 g, rendimiento del 90%).

MS (ESI, m/z): 318,0 [M+H]⁺.

6.vi. 6-[(R)-5-(3-amino-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 25 Una solución del producto intermedio 6.v (1,6 g, 5 mmol) en THF/MeOH (1:1, 15 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (535 mg) a 100 kPa de H₂ durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de una espuma incolora (1,4 mg, rendimiento del 95%).

MS (ESI, m/z): 292,3 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 7: 6-((S)-5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 30 7.i. éster de terc-butilo del ácido (S)-3-cloro-2-hidroxi-propil)-carbámico:

Este compuesto (25,6 g, rendimiento del 45%) se preparó de acuerdo con la literatura (Org. Process Research and Development (2003), 7, 533-546) partiendo de (S)-epiclorhidrina (25 g, 270 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,95 (a, 1H), 4,00-3,80 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

- 35 7.ii. éster de terc-butilo del ácido [(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico:

- 40 Una solución del producto intermedio 7.i (1,3 g, 6,3 mmol) y éster de bencilo del ácido (3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-carbámico (2,0 g, 1 eq.) en DMF (20 ml) a 0 °C se trató gota a gota con LiOtBu (2,2 M en THF, 8,7 ml, 3 eq.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió HCl 1 M (12,6 ml) y la mezcla se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (Hept/AE 1:2, AE) para dar el producto intermedio deseado en forma de un sólido de color beige (1 g, rendimiento del 41%).

MS (ESI, m/z): 380,1 [M+H]⁺.

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

- 45 Partiendo del producto intermedio 7.ii (1 g) y usando el procedimiento D, se obtuvo el producto intermedio del título después de la purificación por CC (DCM/MeOH 9:1 que contenía NH₄OH al 1%) en forma de un sólido de color beige (280 mg, rendimiento del 76%).

MS (ESI, m/z): 280,2 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 8: 6-[(R)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 50 8.i. 6-[(R)-5-(2-azido-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del producto intermedio 4.v (2,5 g, 6,7 mmol) en DMF (12 ml) se trató con NaN₃ (523 mg, 1,2 eq.) y la

mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con AE. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se trituró con éter/MeOH para dar la azida deseada en forma de un sólido de color beige (1,9 g, rendimiento del 89%).

MS (ESI, m/z): 320,2 [M+H]⁺.

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

Una solución del producto intermedio 8.i (1,8 g, 5,6 mmol) en THF/MeOH (2:1, 70 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (597 mg) a 100 kPa de H₂ durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró *al vacío* y se trituró con éter para dar el producto intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, rendimiento del 85%).

10 MS (ESI, m/z): 294,4 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 9: 7-metoxi-2-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolina:

9.i. éster de terc-butilo del ácido 4-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-piperidina-1-carboxílico:

Una suspensión de 7-metoxi-2(1*H*)-quinolinona (350 mg; comercial) en DMF (20 ml) se trató a *ta* con NaH (dispersión en aceite al 50%; 96 mg). Después de agitar durante 30 min, la suspensión se trató con metanosulfonato de (1-(*tert*-butoxicarbonil)-piperidin-4-il)metilo (645 mg; comercial) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre AE y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por CC (Hept/AE 2:1, a AE), proporcionando el éster de *tert*-butilo del ácido 4-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-piperidina-1-carboxílico (compuesto *O*-alquilado, producto menos polar) en forma de un aceite incoloro (448 mg, rendimiento del 60%).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,47 (m, 9H).

9.ii. 7-metoxi-2-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolina:

Partiendo del producto intermedio 9.i y usando el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título (455 mg; rendimiento del 100%).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

Producto Intermedio 10: 2-(azetidín-3-ilmetoxi)-7-metoxi-quinoxalina:

30 *10.i. éster de terc-butilo del ácido 3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidina-1-carboxílico:*

El compuesto del título se preparó por analogía con el protocolo del producto intermedio 9, etapa 9.i, partiendo de 7-metoxi-quinoxalin-2(1*H*)-ona (1,00 g; preparado de acuerdo con el documento de Patente WO 2008/009700) y éster de *tert*-butilo del ácido 3-metanosulfoniloximetil-azetidina-1-carboxílico (1,65 g; preparado de acuerdo con el documento de Patente WO 2008/033764). Se obtuvo el éster *tert*-butilo del ácido 3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidina-1-carboxílico (*O*-alquilación, producto menos polar) en forma de un aceite de color amarillo (1,07 g; rendimiento del 55%).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 4,61 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 2H), 3,06 (m, 1H), 1,45 (m, 9H).

MS (ESI, m/z): 228,3 [M+H]⁺.

40 *10.ii. 2-(azetidín-3-ilmetoxi)-7-metoxi-quinoxalina:*

Partiendo del producto intermedio 10.i (1,00 g) y usando el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (506 mg; rendimiento del 71%).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,32 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,26 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 246,4 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 11: *cis*- y *trans*-3-(7-metoxi-quinolin-2-iloxi)-ciclobutilamina:

*1.i. éster de terc-butilo del ácido *cis*- y *trans*-[3-(7-metoxi-quinolin-2-iloxi)-ciclobutil]-carbámico:*

Una mezcla de 7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (495 mg, 2,83 mmol, comercial), éster de 3-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclobutilo del ácido metanosulfónico (900 mg, 1,2 eq., mezcla de isómeros *cis*- y *trans*- 1:1, preparada de acuerdo con el documento de Patente WO 2005/116009) y Cs₂CO₃ (1,38 g, 1,5 eq.) en DMF (6 ml) se calentó a 80 °C durante 5 días. La mezcla se repartió entre AE y agua y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con agua (3 x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (Hept-AE 1-1) para producir el producto intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (321 mg, rendimiento del 33%).

50

MS (ESI, m/z): 345,2 [M+H]⁺.

11.ii. *cis- y trans-3-(7-metoxi-quinolin-iloxi)-ciclobutilamina:*

Partiendo del producto intermedio 11.i y usando el procedimiento D, se obtuvo el producto intermedio del título en forma de un sólido incoloro (160 mg, rendimiento del 70%).

5 MS (ESI, m/z): 245,4 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 12: 7-metoxi-2-((R)-1-pirrolidin-3-ilmetoxi)-quinolina:

12.i. *éster de terc-butilo del ácido (R)-3-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-pirrolidina-1-carboxílico:*

El compuesto del título se preparó por analogía con el protocolo del producto intermedio 9, etapa 9.i, partiendo de 7-metoxi-2(1H)-quinolinona (500 mg; comercial) y éster de terc-butilo del ácido (R)-3-metanosulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (797 mg; preparado de acuerdo con el documento de Patente WO 2005/116009).

10 éster de terc-butilo del ácido (R)-3-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-pirrolidina-1-carboxílico (O-alkilación, producto menos polar): 550 mg de un aceite incoloro (rendimiento del 54%).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,50 (m, 5 H), 2,95 (m, 3 H), 2,66 (m, 1 H), 2,03 (m, 2H), 11,40 (s, 9H).

12.ii. *7-metoxi-2-((R)-1-pirrolidin-3-ilmetoxi)-quinolina:*

Partiendo del producto intermedio 12.i (40 mg) y usando el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (26 mg; rendimiento del 91%).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,03 (m, 2H).

Producto Intermedio 13: 7-fluoro-quinolina-2-carbaldehído:

25 Una solución de 7-fluoro-2-metil-quinolina (1,10 g; comercial) en dioxano (8 ml) se trató con SeO₂ (0,79 g) y se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Hex/AE 4:1, 2:1) proporcionando, después de agitación de los cristales en MeOH, un sólido de color amarillo (610 mg; rendimiento del 51%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,15 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,42 (m, 1H).

Producto Intermedio 14: 5-fluoro-quinolina-2-carbaldehído:

30 El aldehído del título se preparó por analogía con el producto intermedio 13, partiendo de 5-fluoro-2-metil-quinolina (519 mg). El producto se purificó por CC (Hex/AE 4:1, 2:1), proporcionando un sólido de color amarillo (146 mg; rendimiento del 26%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,15 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,30 (m, 1H).

Producto Intermedio 15: 6-fluoro-quinolina-5-carbaldehído y 6-fluoro-quinolina-7-carbaldehído:

35 A una solución de DIPA (1,1 ml) en THF (20 ml) refrigerada - 78 °C, se añadió *n*-BuLi (2,5 N en Hex, 3 ml). La mezcla se agitó 5 min a esta temperatura y se calentó en un baño de hielo. Después de 10 min, la mezcla se enfrió a - 78 °C y se trató con una solución de 6-fluoroquinolina (0,95 g; comercial) en THF (10 ml). Después de 4 h, se añadió DMF (0,75 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. La mezcla se calentó a ta, se agitó adicionalmente durante 30 min y se trató con agua (20 ml). Se decantaron las dos fases. La fase ac. se extrajo con AE (2 x 50 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-AE 1-1), proporcionando los aldehídos esperados en una mezcla 2:1 favoreciendo el isómero con el aldehído a C-5 en forma de un sólido de color amarillento (0,17 g; rendimiento del 15%).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,76 (s, 2/3 H, aldehído a C-5); 10,47 (s, 1/3 H, aldehído a C-6); 9,59 (m); 8,97 (m); 8,65 (d, J = 6,7 Hz); 8,37 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz); 8,15 (m); 7,52 (m).

45 **Producto Intermedio 16: 3-quinolin-2-il-propionaldehído:**

Una solución de 2-(3-hidroxipropil)quinolina (850 mg; comercial) y DIPEA (2,33 ml) en DCM (15 ml) se trató gota a gota a ta con una solución de complejo piridina.SO₃ (1,44 g) en DMSO (5 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a ta durante 1,5 h, después se inactivó con agua. La fase org. se extrajo con agua (3 veces), se secó sobre MgSO₄ y se purificó por CC (Hex/AE 1:1 a AE), proporcionando un aceite de color marrón (470 mg, rendimiento del 56%).

50 MS (ESI, m/z): 345,2 [M+H]⁺.

Producto Intermedio 17: 6-[(R)-5-(3-amino-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

17.i. *6-[(R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-pentilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Una mezcla de (R)-terc-butil-dimetil-(3-oxiranil-propoxi)-silano (13 g, 60 mmol, preparada de acuerdo con Organic Letters (2005), 7, 3997) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (10,8 g) en EtOH/H₂O (9:1, 325 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (Hept/AE 1:1) para dar el producto intermedio deseado en forma de un aceite de color marrón (6,8 g, rendimiento del 28%).

5 MS (ESI, m/z): 397,1 [M+H⁺].

17.ii. 6-[(R)-5-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del producto intermedio 17.i (6,7 g, 17 mmol) en THF (370 ml) se trató con CDI (4,1 g, 1,5 eq.) y se calentó a 50 °C durante 7 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con AE y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se cristalizó en Hept/AE para dar la oxazolidinona deseada en forma de un sólido de color naranja (7,8 g, cuant).

10 MS (ESI, m/z): 423,4 [M+H⁺].

17.iii. 6-[(R)-5-(3-hidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una suspensión del producto intermedio 17.ii (7,1 g, 16,8 mmol) en THF (100 ml) se trató con una solución de TBAF 1 M en THF (1 ed). La solución marrón se agitó a ta durante 4 h, se diluyó con AE y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (AE, AE/MeOH 9:1) seguido de cristalización para dar el alcohol deseado en forma de un sólido de color amarillento (3,1 g, rendimiento del 60%).

15 MS (ESI, m/z): 309,1 [M+H⁺].

17.iv. éster de 3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilo del ácido metanosulfónico:

20 Una suspensión del producto intermedio 17.iii (0,42 g, 1,36 mmol) en DCM se trató con NEt₃ (0,265 ml, 1,4 eq.) y se trató gota a gota con MsCl (0,127 g, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 h, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se cristalizó en éter/AE para dar el mesilato deseado en forma de un sólido de color beige (0,4 g, rendimiento del 76%).

MS (ESI, m/z): 387,2 [M+H⁺].

25 17.v. 6-[(R)-5-(3-azido-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del producto intermedio 17.iv (1,26 g, 3,26 mmol) en DMF (10 ml) se trató con NaN₃ (254 mg, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con AE. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se trituró con éter para dar la azida deseada en forma de un sólido de color rosa (691 mg, rendimiento del 64%).

30 MS (ESI, m/z): 334,3 [M+H⁺].

17.vi. 6-[(R)-5-(3-amino-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del producto intermedio 17.v (690 mg, 2 mmol) en THF/MeOH (1:1, 15 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (220 mg) a 100 kPa de H₂ durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el producto intermedio deseado en forma de un sólido de color blanquecino (590 mg, rendimiento del 93%).

35 MS (ESI, m/z): 308,2 [M+H⁺].

Producto Intermedio 18: 6-[(R)-5-(2-yodo-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

18.i. (2R)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano y (-S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butano-1,2-diol:

Los productos intermedios del título se prepararon por analogía con Kishi y col, Org. Lett. (2005), 7, 3997, (producto intermedio S2-3) mediante resolución cinética hidrolítica de (RS)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (preparado de acuerdo con J. Org. Chem. (2008), 73, 1093). Se aislaron dos compuestos después de CC (Hept/AE 2:1).

Primer compuesto de elución: (2R)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (aceite incoloro, 25,3 g, rendimiento del 48%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,74 (m, 2H), 0,90 (d, J = 0,6 Hz, 9H), 0,06 (s, 6H).

45 Segundo compuesto de elución: (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butano-1,2-diol (aceite incoloro, 24,9 g, rendimiento del 43%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,89 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,42 (s a, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

18.ii. 6-[(R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butilamio]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

50 Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (comercial; 6,49 g, 39,5 mmol) y (2R)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (primer compuesto de elución en la etapa 18.i, 8,0 g, 39,5 mmol) en EtOH/H₂O 9:1 (240 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina de partida residual se pudo eliminar mediante la adición de Et₂O/MeOH seguido de filtración. El filtrado que contenía el producto se concentró a

presión reducida y el residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para producir el producto intermedio del título en forma de un aceite de color marrón (5,82 g, rendimiento del 40%).

MS (ESI, m/z): 367,3 [M+H⁺].

18.iii. 6-[(R)-5-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 5 Una solución del producto intermedio 18.ii (5,8 g, 15,8 mmol) y CDI (3,07 g, 1,2 eq.) en THF (50 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre AE y agua. La fase ac. se extrajo una vez más con AE y las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O/AE/Me para producir el producto intermedio del título en forma de un sólido de color beige (2,7 g, rendimiento del 43%).

10 MS (ESI, m/z): 393,5 [M+H⁺].

18.iv. 6-[(R)-5-(-2hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una solución del producto intermedio 18.iii (2,70 g, 6,88 mmol) en THF (15 ml) se trató con TBAF (solución 1 M en THF, 8,3 ml, 1,2 eq.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y AE y la fase ac. se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O/MeOH para producir el producto intermedio del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,25 g, rendimiento del 65%).

- 15 MS (ESI, m/z): 279,5 [M+H⁺].

18.v. éster de 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il-etilo del ácido metanosulfónico:

- 20 Una solución del producto intermedio 18.iv (2,1 g, 7,55 mmol) y DIPEA (3,57 ml, 2,9 eq.) en DCM anhidro (40 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con MsCl (0,71 ml, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM y se separaron las fases. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH para producir el producto intermedio del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,16 g, rendimiento del 43%).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,72 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,11 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,17 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 357,2 [M+H⁺].

18.vi. 6-[(R)-5-(2-yodo-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 30 Una suspensión del producto intermedio 18.v (1,16 g, 3,26 mmol) y NaI (1,46 g, 3 eq.) en 2-butanona (10 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con éter/AE (10 ml) y se trató con Na₂S₂O₃ ac. al 10% (30 ml). Después de agitar durante 10 min, las fases se separaron y la fase ac. se lavó con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con agua (2 x), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para producir el producto intermedio del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,91 g, rendimiento del 72%).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,24 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,14 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,30 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 389,0 [M+H⁺].

Producto Intermedio 19: 7-fluoro-2-metoxi-quinoxalina-6-carbaldehído:

19.i. 2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-quinoxalina-5-carbaldehído y 3-cloro-7-fluoro-2-metoxi-quinoxalina-6-carbaldehído:

- 40 Una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,2 ml) en THF (seco; 90 ml) se trató a - 78 °C con una solución de nBuLi (2,5 M en Hex; 12,2 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, la mezcla de reacción se añadió mediante una cánula a una solución refrigerada previamente (a - 78 °C) de 2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-quinoxalina (5,0 g; preparada de acuerdo con el documento EP 107455) en THF (120 ml). Después de agitar a esta temperatura durante un periodo adicional de 30 min la mezcla de reacción se trató con DMF (3,62 ml). Después de
- 45 agitar a esta temperatura durante un periodo adicional de 20 min la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y NH₄Cl y se extrajo con AE. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en Hex/AE proporcionando un sólido de color amarillo (3,7 g; rendimiento del 65%) de una mezcla 7:1 de los dos isómeros que se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

19.ii. 7-fluoro-2-metoxi-quinoxalina-6-carbaldehído:

- 50 Una solución del producto intermedio 19.i. (3,70 g) en MeOH/THF (1:4; 150 ml) se hidrogenó en presencia de TEA (4,28 ml) sobre Pd/C al 10% (815 mg). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en agua y se extrajo con AE. La fase org. se secó sobre MgSO₄, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por CC (EE/Hex 1,1) proporcionando el compuesto del título (70 mg; rendimiento del 2%) así como su regioisómero 6-fluoro-3-metoxi-quinoxalina-5-carbaldehído (1,74 g; rendimiento del
- 55 55%).

7-fluoro-2-metoxi-quinoxalina-6-carbaldehído:

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,43 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H).

6-fluoro-3-metoxi-quinoxalina-5-carbaldehído:

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,16 (dd, J = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 4,15 (s, 3H)

5

Preparación de los compuestos de los Ejemplos 1 a 29:

Ejemplo 1: *rac*-6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo de 2-quinolinacarboxaldehído (comercial) y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (56 mg, rendimiento del 64%).

10 MS (ESI, m/z): 449,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: *rac*-6-(5-{3-[(7-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del producto intermedio 13 y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4 mg, rendimiento del 7%).

15 MS (ESI, m/z): 467,04 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: 6-((*R*)-5-{3-[(7-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Partiendo del producto intermedio 13 y del producto intermedio 6 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma incolora (70 mg, rendimiento del 45%).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,10 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,03 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,88 (m, 5H).

MS (ESI, m/z): 451,3 [M+H]⁺.

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

Partiendo de 2-quinolinacarboxaldehído (comercial) y del producto intermedio 6 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma de color beige (60 mg, rendimiento del 40%).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1), 4,67 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,02 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 2,83 (m, 2H), 1,88 (m, 5H).

30 MS (ESI, m/z): 433,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: 6-((*S*)-2-oxo-5-{3-quinolin-2-il-propilamino)-metil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del producto intermedio 16 y del producto intermedio 7 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma de color beige (40 mg, rendimiento del 21%).

MS (ESI, m/z): 449,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: *rac*-6-(5-{3-[(6-fluoro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del producto intermedio 15 y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 100-50-4), en forma de un aceite incoloro (8 mg, rendimiento del 21%).

40 Tiempo de retención: 2,96 min (HPLC, Phenomenex Gemini 5 μ C18, 50 x 4,60 mm; 1,5 ml/min, de MeCN al 10%/agua a MeCN al 90%/agua en 6,5 min).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,91 (dd, J = 4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,64 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,77 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,82 (m, 5H).

45 MS (ESI, m/z): 467,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: *rac*-6-(5-{3-[(5-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del producto intermedio 14 y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (17 mg, rendimiento del 33%).

50 MS (ESI, m/z): 467,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: *rac*-6-(5-{3-[(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo de 3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carbaldehído (comercial) y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (19 mg, rendimiento del 35%).

MS (ESI, *m/z*): 468,1 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 9:** *rac-6-(2-oxo-5-{3-[(tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4] tiazin-3-ona:*

Partiendo de tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxaldehído (comercial) y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (12 mg, rendimiento del 23%).

MS (ESI, *m/z*): 455,1 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 10:** *rac-6-(2-oxo-5-{3-[(tieno[2,3-*b*]pirazin-6-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Partiendo de tieno[2,3-*b*]pirazina-6-carbaldehído (comercial) y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (3 mg, rendimiento del 7%).

MS (ESI, *m/z*): 456,1 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 11:** *rac-6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-3-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Partiendo de 3-quinolinacarboxaldehído (comercial) y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma incolora (49 mg, rendimiento del 56%).

MS (ESI, *m/z*): 449,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: *rac-6-(5-{3-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

20 Partiendo de 2-naftalenocarboxaldehído (comercial) y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma incolora (44 mg, rendimiento del 50%).

MS (ESI, *m/z*): 448,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: *rac-6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-7-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

25 Partiendo de 7-quinolinacarboxaldehído (comercial) y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma incolora (54 mg, rendimiento del 62%).

MS (ESI, *m/z*): 449,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: *rac-6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-6-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

30 Partiendo de 6-quinolinacarboxaldehído (comercial) y del producto intermedio 5 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma incolora (44 mg, rendimiento del 50%).

MS (ESI, *m/z*): 449,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: *6-((*R*)-2-oxo-5-{2-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-etil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4] tiazin-3-ona:*

Partiendo de 2-quinolinacarboxaldehído (comercial) y del producto intermedio 8 y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma de color beige (20 mg, rendimiento del 13%).

MS (ESI, *m/z*): 435,2 [M+H]⁺.

35 **Ejemplo 16:** *6-((*R*)-2-oxo-5-[2-(2-quinolin-2-il-etilamino)-etil]-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Una solución de 2-vinilquinolina (100 mg; comercial) y del producto intermedio 8 (189 mg) en MeOH (2 ml) se trató con AcOH (0,037 ml) y se agitó a 90 °C durante una noche en un matraz sellado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en NH₄OH ac. y se extrajo con AE. La fase org. se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por CC (AE/MeOH de 9:1 a 4:1, NH₄OH + 1%), proporcionando una espuma de color beige (120 mg, rendimiento del 41%).

40 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,54 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,67 (dd, *J* = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,01 (m, 5H), 2,69 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

MS (ESI, *m/z*): 449,3[M+H]⁺;

45 **Ejemplo 17:** *6-((*R*)-5-[(*R*)-3-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Partiendo del producto intermedio 12 y del producto intermedio 2 y usando el procedimiento C, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma de color beige (70 mg, rendimiento del 35%).

MS (ESI, *m/z*): 521,2 [M+H]⁺.

50 **Ejemplo 18:** *6-((*R*)-5-[4-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-*

benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del producto intermedio 9 (111 mg, 0,4 mmol) y del producto intermedio 2 (176 mg, 0,45 mmol) y usando el procedimiento C, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (67 mg, rendimiento del 31%) después de CC (AE/MeOH 9:1 que contenía NH₄OH al 1%).

- 5 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,23 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,65 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,78 (s, 3H).
MS (ESI, m/z): 535,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidín-1-ilmetil]-oxazolidín-2-ona:

- 10

Partiendo del producto intermedio 10 y del producto intermedio 3 y usando el procedimiento C, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma de color beige (56 mg, rendimiento del 29%).

MS (ESI, m/z): 479,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: 6-((R)-5-(2-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidín-1-il]-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 15

Partiendo del producto intermedio 10 y del producto intermedio 4 y usando el procedimiento C, se aisló el compuesto del título en forma de una espuma de color beige (110 mg, rendimiento del 52%).

MS (ESI, m/z): 522,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: 6-((R)-5-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 20

Partiendo del producto intermedio 10 y del producto intermedio 2 y usando el procedimiento C, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (70 mg, rendimiento del 34%).

MS (ESI, m/z): 508,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 22: 6-((R)-5-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 25

Partiendo del producto intermedio 10 y del producto intermedio 1 y usando el procedimiento B, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (40 mg, rendimiento del 20%) después de CC (AE/MeOH 9:1 que contenía NH₄OH al 1%).

- 30 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,53 (m, 4H), 4,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 6,7, 4,4 Hz, 2H), 2,4 (m, 2H).
MS (ESI, m/z): 492,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 23: 6-((R)-5-[3-(7-metoxi-quinolin-2-iloxi)-ciclobutilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (mezcla de isómeros *cis* y *trans*):

- 35

Partiendo del producto intermedio 11 y del producto intermedio 2 y usando el procedimiento C, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (64 mg, rendimiento del 19%).

MS (ESI, m/z): 507,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: 6-((R)-2-oxo-5-[(2-quinolin-2-il-etilamino)-metil]-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 40

Una solución de 6-[(5R)-5-(aminometil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (180 mg, preparado de acuerdo con el documento de Patente WO 2008/126024) y 2-vinil-quinolina (100 mg; comercial) en MeOH (2 ml) se trató con AcOH (0,037 ml) y se calentó reflujo a 90 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en AE/ac. NH₄OH. La fase org. se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se purificó por CC (DCM/MeOH/ de 19:1 a 9:1 (NH₄OH a + 1%)), proporcionando una espuma de color beige (30 mg; rendimiento del 11%).

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,53 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,88 (m, 2H).
MS (ESI, m/z): 435,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: 6-((R)-2-oxo-5-[3-(2-quinolin-2-il-etilamino)-propil]-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 50

Partiendo del producto intermedio 17 (198 mg) y 2-vinil-quinolina (100 mg; comercial) y procediendo por analogía con el protocolo del Ejemplo 24, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (50 mg; rendimiento del 17%).

MS (ESI, m/z): 463,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: 6-((R)-2-oxo-5-{2-[2-(quinolin-2-ilaminopetilamino)-etil]-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]ox-azin-3-ona:

Partiendo de N¹-quinolin-2-il-etano-1,2-diamina (30 mg; comercial) y del producto intermedio 18 (64 mg) y usando el procedimiento C, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (4 mg; rendimiento del 5%).

5 MS (ESI, m/z): 448,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 27: 6-[(R)-2-oxo-5-{2-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-etilamino)-metil]-oxazolidin-3-il]-4H-benzo**[1,4] tiazin-3-ona:**

Partiendo de N¹-(2-quinolinilmetil)-1,2-etanodiamina (90 mg; preparado de acuerdo con el documento de Patente WO 00/50086) y del producto intermedio 2 (175 mg) y usando el procedimiento C, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (5 mg; rendimiento del 5%).

10 MS (ESI, m/z): 464,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: 6-[(R)-2-oxo-5-(4-quinolin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo de 2-(1-piperazinilmetil)-quinolina (40 mg; comercial) y del producto intermedio 2 (69 mg) y usando el procedimiento C, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (20 mg; rendimiento del 23%).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,52 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,68 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,65 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,50 (m, 8H)

MS (ESI, m/z): 490,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: 6-((S)-5-{3-[(7-fluoro-2-metoxi-quinoxalin-6-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del producto intermedio 19 (70 mg) y del producto intermedio 17 (104 mg) y usando el procedimiento A, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (24 mg; rendimiento del 14%).

20 MS (ESI, m/z): 498,2 [M+H]⁺.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención**25 Ensayos In vitro**

Procedimientos experimentales:

Las concentraciones inhibitorias mínimas (MICs; mg/l) se determinaron en Caldo de Mueller-Hinton de catión ajustado mediante un procedimiento de microdilución siguiendo la descripción dada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Patrón aprobado, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, USA, 2006.

30

Resultados:

Todos los compuestos Ejemplo se ensayaron frente a varias bacterias Gram positivas y Gram negativas tales como *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *A. baumannii*, *E.coli* o *P. aeruginosa*.

Los resultados típicos del ensayo antibacteriano se dan en la tabla en lo sucesivo (MIC en mg/l).

35

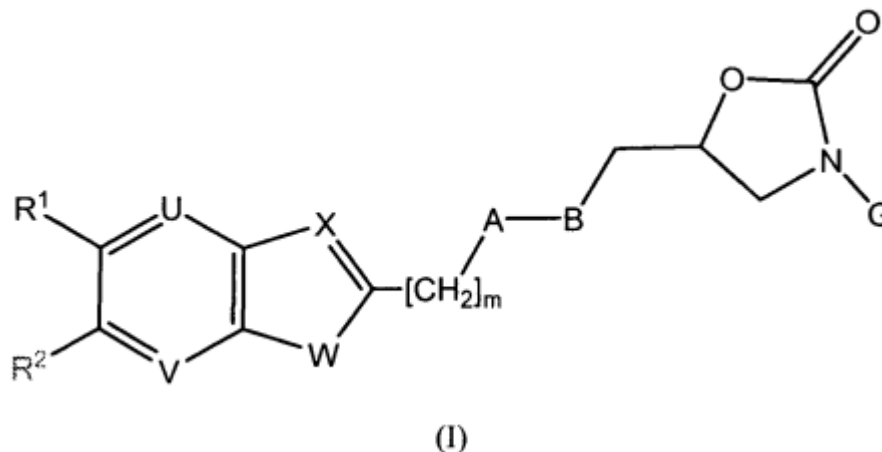
Ejemplo N°.	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894	Ejemplo N°.	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894
1	0,5	2	0,031
3	≤ 0,031	4	0,063
5	≤ 0,031	6	≤ 0,031
7	0,063	8	0,063
9	0,125	10	0,25
11	4	12	1
13	0,5	14	1
15	≤ 0,031	16	≤ 0,031

(continuación)

Ejemplo Nº.	MIC para M. catarrhalis A894	Ejemplo Nº.	MIC para M. catarrhalis A894
17	$\leq 0,031$	18	0,5
19	0,25	20	$\leq 0,031$
21	$\leq 0,031$	22	$\leq 0,031$
23	$\leq 0,031$	24	0,031
25	0,125	26	0,25
27	1	28	0,063
29	$\leq 0,031$		

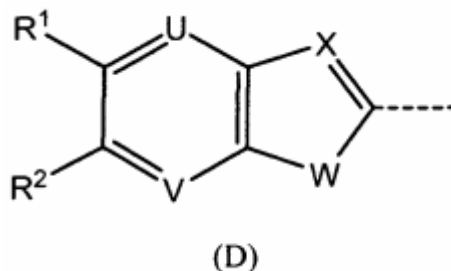
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

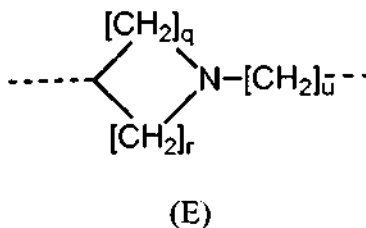


en la que

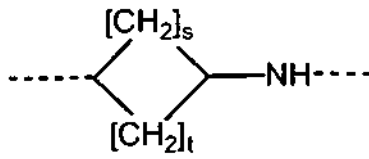
- 5 R¹ representa hidrógeno, alcoxi (C₁₋₄) o halógeno;
 R² representa hidrógeno o alcoxi (C₁₋₄);
 U representa N o CH;
 V representa N o CR^b, en el que R^b es hidrógeno o halógeno;
 W representa *-CH=CR^a-, *-N=CH- o S, en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de
 10 carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno;
 X representa N o CR^c, en el que R^c es hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o halógeno;
 con la condición de que el grupo de fórmula (D):



- 15 contenga entre ninguno y tres heteroátomos, en la que los heteroátomos se seleccionan independientemente entre
 nitrógeno y, en el caso de W, azufre;
 m representa 1, A representa -NHCH₂-[#], -CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂-[#], -CH₂NHCH₂- ó -CH₂CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂NH-, -
 CH₂NHCH₂CH₂-[#] ó piperazin-1,4-diilo, en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa
 un enlace; o
 20 m representa 0, A representa -NHCH₂CH₂NHCH₂-[#] en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B
 representa un enlace; o
 m representa 0, A representa -OCH₂-[#], en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa
 un grupo de fórmula (E)

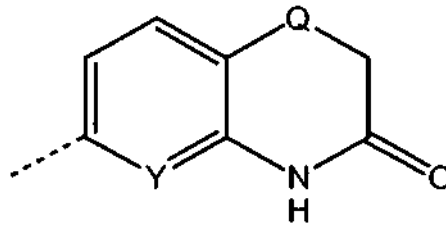


- 25 en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 y u representa 0 ó 1; o
 m representa 0, A representa O y B representa un grupo de fórmula (F)



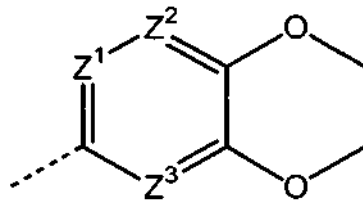
(F)

en la que s y t independientemente el uno del otro representan 1 ó 2;
G representa un grupo de fórmula (G1)



(G1)

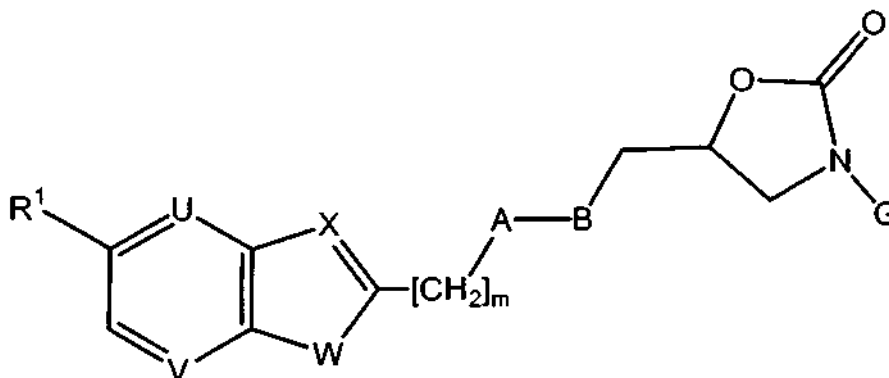
5 en la que Y representa CH o N, y Q representa O o S; o
G representa un grupo de fórmula (G2)



(G2)

10 en la que
Z¹ representa CH, Z² representa CH, y Z³ representa N; o
Z¹ representa N, Z² representa CH o N, y Z³ representa CH; o
Z¹ representa CH, Z² representa CH o N, y Z³ representa CH;
o una sal de tal compuesto.

15 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula (I_P)



(I_P)

en la que

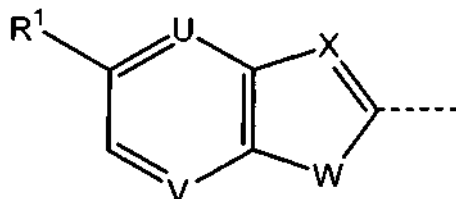
R¹ representa hidrógeno, alcoxi (C₁₋₄) o halógeno;

U representa N o CH;

V representa N o CR^b, en el que R^b es hidrógeno o halógeno;

5 W representa *-CH=CR^a-, *-N=CH- o S, en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno;

X representa N o CR^c, en el que R^c es hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o halógeno; con la condición de que el grupo de fórmula (D)

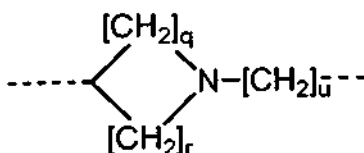


(D)

10 contenga entre ninguno y tres heteroátomos, en la que los heteroátomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno y, en el caso de W, azufre;

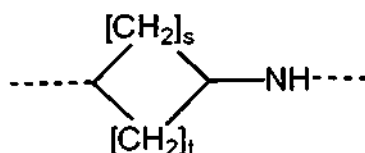
m representa 1, A representa -NHCH₂[#]-, -NHCH₂CH₂[#]-, -CH₂NHCH₂- ó -CH₂CH₂NH[#]-, en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace; o

m representa 0, A representa -OCH₂[#]-, en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un grupo de fórmula (E)



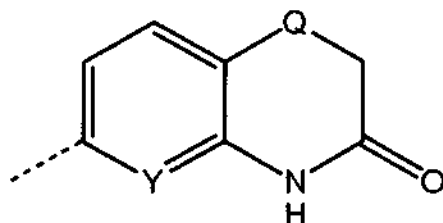
(E)

15 en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 y u representa 0 ó 1; ó m representa 0, A representa O y B representa un grupo de fórmula (F)



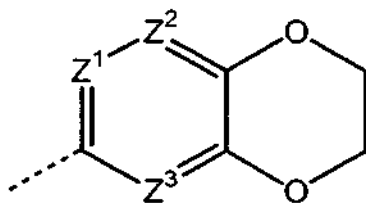
(F)

20 en la que s y t independientemente el uno del otro representan 1 ó 2; G representa un grupo de fórmula (G1)



(G1)

25 en la que Y representa CH o N, y Q representa O o S; o G representa un grupo de fórmula (G2)

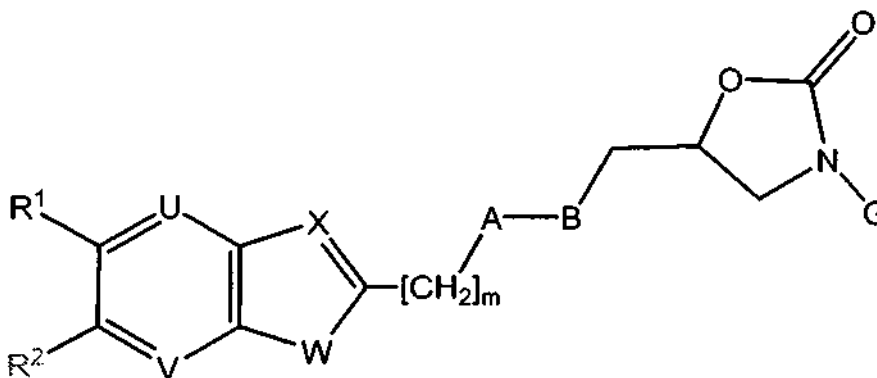


(G2)

en la que

Z¹ representa CH, Z² representa CH, y Z³ representa N; o
 Z¹ representa N, Z² representa CH o N, y Z³ representa CH; o
 5 Z¹ representa CH, Z² representa CH o N, y Z³ representa CH;
 o una sal de tal compuesto.

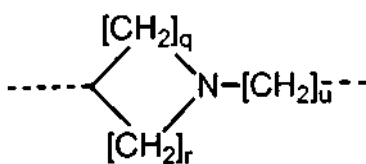
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula (IcE)



(IcE)

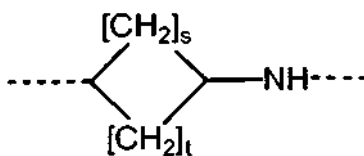
en la que

- 10 R¹ representa hidrógeno, alcoxi (C₁₋₄) o halógeno;
 R² representa hidrógeno o también, si R¹ representa hidrógeno, alcoxi (C₁₋₄);
 U representa CH, V representa CR^b, en el que R^b es hidrógeno o halógeno, W representa -CH=CH- o *-N=CH-, en
 el que el asterisco indica el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W, y X representa N; o
 15 U representa CH o N, V representa CH o N, W representa S y X representa CR^c, en el que R^c es hidrógeno o alquilo
 (C₁₋₄) (en particular metilo); o
 U representa CH o N, V representa CH, W representa *-CH=CR^a- o *-N=CH-, en los que los asteriscos indican el
 enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno (en
 particular flúor), y X representa CH; o
 20 U representa CH o N, V representa N, W representa -CH=CH-, y X representa CH;
 m representa 1, A representa -NHCH₂-[#], -CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂-[#], -CH₂NHCH₂-[#], -CH₂CH₂NH-[#], -NHCH₂CH₂NH-[#], -
 CH₂NHCH₂CH₂-[#] ó piperazin-1,4-diilo, en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa
 un enlace; o
 m representa 0, A representa -NHCH₂CH₂NHCH₂-[#] en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B
 representa un enlace; o
 25 m representa 0, A representa -OCH₂-[#], en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa
 un grupo de fórmula (E)



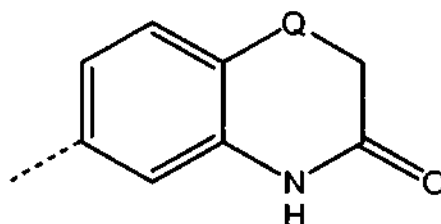
(E)

en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 y u representa 0 ó 1; ó m representa 0, A representa O y B representa un grupo de fórmula (F)



(F)

- 5 en la que tanto s como t representan 1;
G representa un grupo de fórmula (G1-a)



(G1-a)

en la que Q representa O o S; o
G representa un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo;
o una sal de tal compuesto.

- 10 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R¹ representa hidrógeno, metoxi o flúor; o una sal de tal compuesto.
- 15 5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que U representa CH, V representa CR^b, en el que R^b es hidrógeno o halógeno, W representa -CH=CH- o *-N=CH-, en el que el asterisco indica el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W, y X representa N; o una sal de tal compuesto.
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que U representa CH o N, V representa CH o N, W representa S, y X representa CR^c, en el que R^c es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); o una sal de tal compuesto.
- 20 7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que U representa CH o N, V representa CH, W representa *-CH=CR^a- o *-N=CH-, en los que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en el que R^a representa hidrógeno o halógeno, y X representa CH; o una sal de tal compuesto.
- 25 8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que U representa CH o N, V representa N, W representa -CH=CH-, y X representa CH; o una sal de tal compuesto.
9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que m representa 1, A representa -NHCH₂[#] ó -NHCH₂CH₂[#], en los que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace; o una sal de tal compuesto.
- 30 10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que m representa 0, A representa -OCH₂[#], en el que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un grupo de fórmula (E), en la que q y r independientemente el uno del otro representan 1 ó 2 y u representa 0; o una sal de tal compuesto.
- 35 11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que m representa 0, A representa O y B representa un grupo de fórmula (F), en la que tanto s como t representan 1; o una sal de tal compuesto.
12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que se selecciona entre los siguientes:

- 6-((*R*)-5-{3-[(7-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((*R*)-2-oxo-5-{3-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((*S*)-2-oxo-5-{3-[(3-quinolin-2-il-propilamino)-metil]-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((*R*)-2-oxo-5-{2-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-etil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 5 - 6-((*R*)-2-oxo-5-{2-(2-quinolin-2-il-etilamino)-etil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[(*R*)-3-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[4-(7-metoxi-quinolin-2-iloximetil)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 10 - (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidid-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((*R*)-5-[2-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidid-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidid-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 15 - 6-((*R*)-5-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidid-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[3-(7-metoxi-quinoxalin-2-iloximetil)-azetidid-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[[3-(7-metoxi-quinolin-2-iloxi)-ciclobutilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 20 - 6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(7-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(6-fluoro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(5-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 25 - 6-(2-oxo-5-{3-[(tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(2-oxo-5-{3-[(tieno[2,3-b]pirazin-6-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-3-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{3-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-7-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona; y
- 30 - 6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-6-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((*R*)-2-oxo-5-[(2-quinolin-2-il-etilamino)-metil]-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((*R*)-2-oxo-5-[(2-quinolin-2-il-etilamino)-propil]-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((*R*)-2-oxo-5-[(2-(2-quinolin-2-ilamino)-etilamino)-etil]-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[(*R*)-2-oxo-5-[(2-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-etilamino)-metil]-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 35 - 6-[(*R*)-2-oxo-5-(4-quinolin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((*S*)-5-{3-[(7-fluoro-2-metoxi-quinoxalin-6-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

o una sal de tal compuesto.

- 40 13. En forma de un medicamento, un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 45 15. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

16. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.