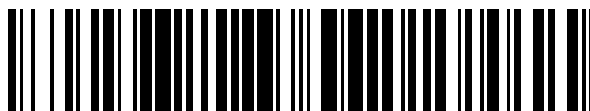


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 939**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2009 E 09711588 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2254887**

54 Título: **Derivados de oxazolidinona**

30 Prioridad:

22.02.2008 WO PCT/IB2008/050651

07.10.2008 WO PCT/IB2008/054095

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

22.03.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;
RUEEDI, GEORG;
SURIVET, JEAN-PHILIPPE y
ZUMBRUNN ACKLIN, CORNELIA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 939 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxazolidinona

La presente invención se refiere a nuevos derivados de antibióticos de oxazolidinona, a una composición farmacéutica antibacteriana que los contiene y al uso de estos compuestos en la fabricación 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, incluyendo, entre otros, bacterias y micobacterias aerobias y anaerobias Gram positivas y Gram negativas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva sobre microorganismos para producir mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico agravan el problema del desarrollo de resistencia, creando situaciones de crecimiento lento para microbios patógenos, por ejemplo en articulaciones artificiales, y apoyando los reservorios en el huésped a largo plazo, por ejemplo en pacientes inmunodeprimidos.

En entornos hospitalarios, un número cada vez mayor de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes importantes de infecciones, se están volviendo multiresistentes a fármacos y, por tanto, es difícil, si no imposible, tratarlas:

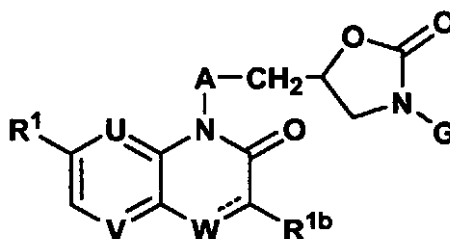
- *S. aureus* es resistente a β -lactamas, quinolonas y ahora, incluso a vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está volviendo resistente a antibióticos de penicilina o quinolona, e incluso a nuevos macrólidos;
- *Enterococci* son resistentes a quinolona y vancomicina, y los antibióticos de β -lactama son ineficaces frente a estas cepas;
- *Enterobacteriaceae* son resistentes a cefalosporina y quinolona;
- *P. aeruginosa* son resistentes a β -lactama y quinolona.

Nuevos organismos emergentes adicionales, 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 entornos hospitalarios. Además, se están reconociendo cada vez más microorganismos que están provocando infecciones persistentes como agentes o cofactores causantes de enfermedades crónicas graves como úlceras pépticas o cardiopatías.

Determinados compuestos heterocíclicos como agentes antibacterianos se conocen del documento WO 2007/138974. Se desvelan compuestos para el tratamiento de infecciones bacterianas multiresistentes a fármacos en el documento WO 2006/134378. Se desvelan derivados de piperazina, que contienen un resto análogo de quinolina, útiles en procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas, en el documento WO 02/50040.

A continuación, se presentan diversas realizaciones de la invención:

1) La presente invención se refiere a nuevos compuestos antibióticos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

"-----" es un enlace o está ausente;

R^1 representa alcoxi (C_1 - C_4) o halógeno;

R^{1b} representa H o alquilo (C_1 - C_3);

cada uno de U y V representa independientemente CH o N;

W representa CH o N, o, en caso de que "-----" esté ausente, W representa CH_2 o NH;

con la condición de que al menos uno de U, V y W represente CH o CH_2 ;

A representa $-CH_2-CH(R^2)-B-NH^*$ o $-CH(R^3)CH_2-N(R^4)-[CH_2]m^*$; en los que el asterisco indica el enlace que está engarzado mediante el grupo CH_2 al resto de oxazolidinona;

B representa CH_2 o CO; y

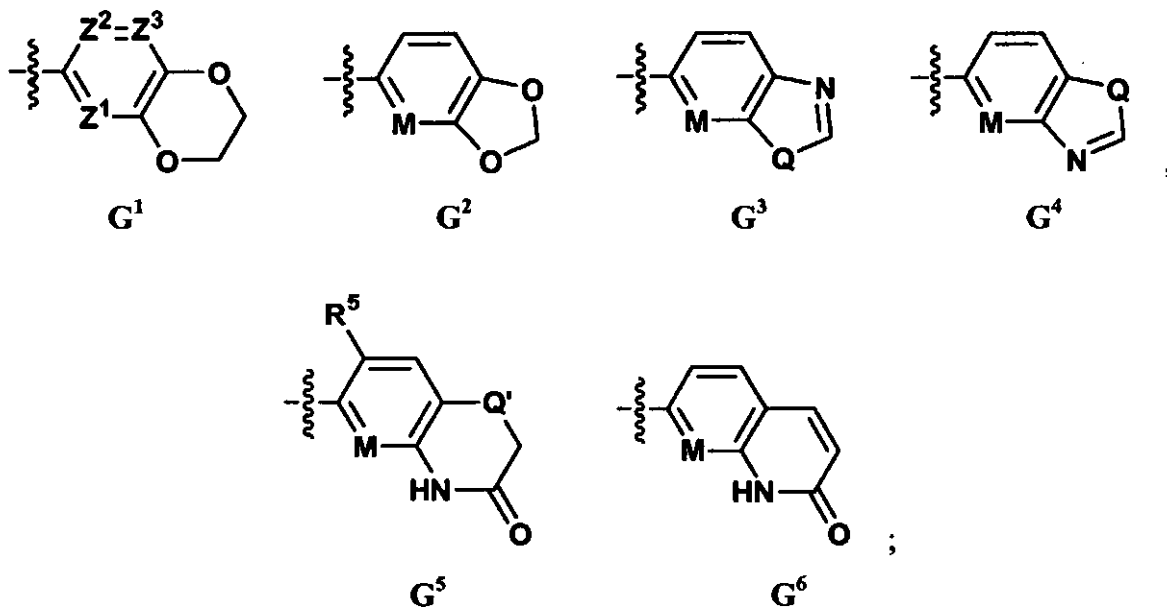
R^2 representa hidrógeno, OH o NH_2 ;

R^3 y R^4 representan ambos hidrógeno, o R^3 y R^4 forman juntos un puente de metileno;

m representa el número entero 0, 1 o 2; y

G representa fenilo que está monosustituido en la posición 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) (particularmente, metilo y etilo), alcoxi (C₁-C₃) y halógeno (particularmente, flúor); o

5 **G** representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos **G**₁, **G**₂, **G**₃, **G**₄, **G**₅ y **G**₆ representados a continuación:



en los que

M representa CH o N;

10 Q y Q' representan independientemente S u O;

- **Z**¹ representa N, **Z**² representa CH y **Z**³ representa CH; o
- **Z**¹ representa CH, **Z**² representa N y **Z**³ representa CH o N; o
- **Z**¹ representa CH, **Z**² representa CR⁵ y **Z**³ representa CH; o
- **Z**¹ representa CH, **Z**² representa CH y **Z**³ representa N; y

15 **R**⁵ representa hidrógeno o flúor.

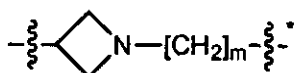
La invención también se refiere a sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de Fórmula (I).

20 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y pretenden aplicarse se manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente de otra manera proporcione una definición más amplia o más limitada.

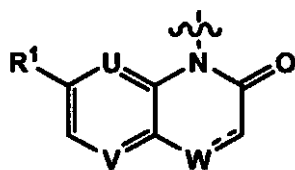
En la presente solicitud de patente, un enlace interrumpido por una línea ondulada muestra el punto de unión del radical representado.

25 Además, un asterisco en un grupo -CH₂-CH(R²)-B-NH-* o -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)[CH₂]_m*, como se usa para el sustituyente A, indica el enlace el enlace que está engarzado mediante el grupo CH₂ al resto oxazolidinona.

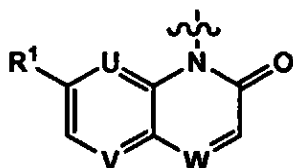
Además, para evitar cualquier duda, un grupo -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m*, en el que R³ y R⁴ forman juntos un puente de metileno, como se usa en el sustituyente A, se refiere a un grupo



Adicionalmente, para evitar cualquier duda, un grupo



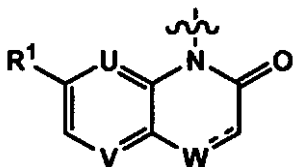
en la que "-----" es un enlace, se refiere a un grupo



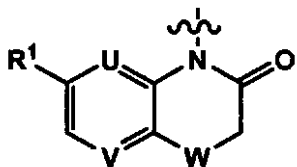
5

en la que W representa CH o N.

De forma análoga, un grupo



en la que "-----" está ausente, se refiere a un grupo



10

en las que **W** representa CH₂ o NH.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo; especialmente a flúor, cloro o bromo; preferentemente a flúor o cloro. En otra realización, el término halógeno, como se usa para el sustituyente R¹, preferentemente se refiere a bromo.

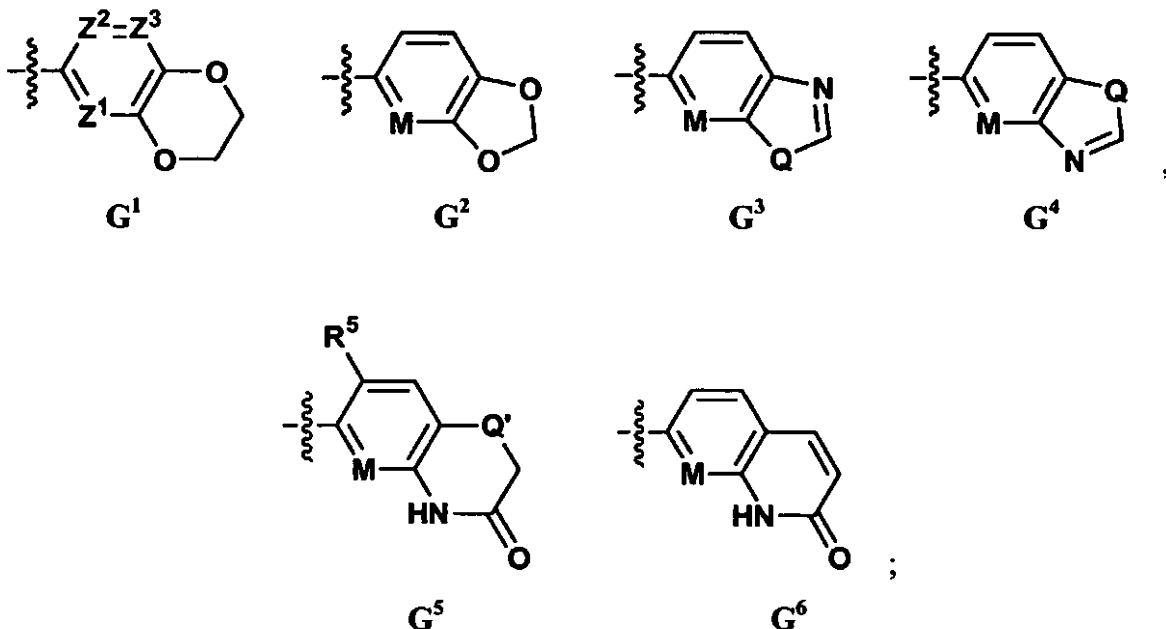
15 El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo. Son los más preferidos etilo y metilo.

20 El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren etoxi y metoxi. Siendo el más preferido metoxi. Son grupos alcoxi (C₁-C₃) preferidos, como se usan para el sustituyente G que representa fenilo sustituido, grupos alcoxi (C₁-C₃) de cadena lineal, tales como metoxi, etoxi y n-propoxi, particularmente, metoxi y etoxi.

25

Grupos G preferidos que representan

"un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos G¹, G², G³, G⁴, G⁵ y G⁶ representados a continuación:



5

en los que

M representa CH o N;

Q y Q' representan independientemente S u O;

- Z¹ representa N, Z² representa CH y Z³ representa CH; o
 - Z¹ representa CH, Z² representa N y Z³ representa CH o N; o
 - Z¹ representa CH, Z² representa CR⁵ y Z³ representa CH; o
 - Z¹ representa CH, Z² representa CH y Z³ representa N; y R⁵ representa hidrógeno o flúor"
- como se usa para la Fórmula (I), son aquellos grupos G, en los que
- M representa CH o N;
 - Q y Q' representan independientemente S u O;
 - Z¹ representa CH o N, Z² representa CH y Z³ representa CH; o
 - Z¹ representa CH, Z² representa N y Z³ representa N; y

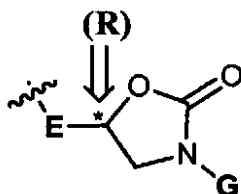
15

R⁵ representa hidrógeno.

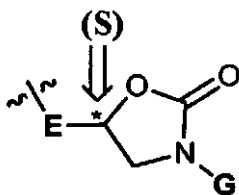
- 20 Son ejemplos de dichos grupos G, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzoxazol-5-ilo y benzoxazol-6-ilo y, además de los grupos enumerados anteriormente, 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo. En una subrealización, son
- 25 ejemplos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzoxazol-5-ilo y además de los grupos enumerados anteriormente, también 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo. En otra subrealización, son ejemplos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo,
- 30 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo. Se prefieren 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo y 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo. En una subrealización preferida, son
- 35 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo.

A continuación, se presentan realizaciones adicionales de la invención:

2) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que el estereocentro en la posición 5 del anillo oxazolidin-2-ona está en la configuración (R):



5 3) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que el estereocentro en la posición 5 del anillo oxazolidin-2-ona está en la configuración (S):



4) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en los que "-----" está ausente y W representa CH₂ o NH (especialmente CH₂).

10 5) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en la que "-----" es un enlace y U, V y W representan independientemente CH o N, con la condición de que al menos uno de U, V y *W representa CH.

6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 5), en los que cada uno de U, V y W representa CH, o cada uno de U y V representa CH y W representa N, o cada uno de U y W representa N, y V representa CH.

15 7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), en los que U representa CH.

8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), en los que U representa N.

20 9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en los que V representa CH.

10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en los que V representa N.

11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 5) a 10), en los que W representa CH.

25 12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 5) a 10), en los que W representa N.

13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que R¹ representa alcoxi (C₁-C₄) (preferentemente metoxi).

30 14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que R¹ representa halógeno (preferentemente bromo).

15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en los que A representa -CH₂-CH(R²)-B-NH-*

16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en los que R² representa hidrógeno u OH.

35 17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en los que R² representa OH o NH₂.

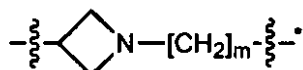
18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en los que R² representa hidrógeno.

19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en los que **R**² representa OH.

20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los que **B** representa CH₂.

5 21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los que **B** representa CO.

22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en los que **A** representa -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m*, en el que **R**³ y **R**⁴ forman juntos un puente de metileno y **m** representa el número entero 0, 1 o 2 (particularmente, 1 o 2, y en particular 1), es decir, en los que **A** es



23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en los que **A** representa -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m*, en el que **R**³ y **R**⁴ representan ambos hidrógeno; y **m** representa el número entero 0, 1 o 2 (particularmente, 1 o 2, y en particular 1).

15 24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), en los que **G** representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos **G**¹, **G**², **G**⁵ y **G**⁶, en los que:

M representa CH o N;

Q' representa S u O;

- 20
- **Z**¹ representa N, **Z**² representa CH y **Z**³ representa CH; o
 - **Z**¹ representa CH, **Z**² representa N y **Z**³ representa CH o N; o
 - **Z**¹ representa CH, **Z**² representa CR₅ y **Z**³ representa CH; o
 - **Z**¹ representa CH, **Z**² representa CH y **Z**³ representa N; y

R⁵ representa hidrógeno o flúor.

25 25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 24), en los que **M** representa CH o N;

Q' representa S u O;

- **Z**¹ representa CH o N, **Z**² representa CH y **Z**³ representa CH; o
- **Z**¹ representa CH, **Z**² representa N y **Z**³ representa N; y

30 **R**⁵ representa hidrógeno.

26) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), en los que **G** representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos **G**¹, **G**², **G**⁵ y **G**⁶, en los que:

35 cada uno de **M** y **Z**¹ representa CH o N;
 cada uno de **Z**² y **Z**³ representa CH;
Q' representa S u O; y
R⁵ representa hidrógeno o flúor.

40 27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), en los que **G** representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos **G**¹ y **G**⁵, en los que:

cada uno de **M** y **Z**¹ representa CH o N;
 cada uno de **Z**² y **Z**³ representa CH;
Q' representa S u O; y
R⁵ representa hidrógeno o flúor.

45 28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), 26) o 27), en los que **G** representa un grupo **G**⁵, en el que **M** representa CH o N; **Q'**

representa O o S; y R^5 representa hidrógeno o flúor.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 27), en los que G representa un grupo G^5 , en el que Z^1 representa CH o N y cada uno de Z^2 y Z^3 representa CH.

5 30) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28), en los que R^5 representa hidrógeno.

31) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 30), en los que, si están presentes, M y Z^1 representan ambos CH.

10 32) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 30), en los que, si están presentes, M y Z^1 representan ambos N.

33) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28) o 30) a 32), en los que, si está presente, Q' representa S.

34) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28) o 30) a 32), en los que, si está presente, Q' representa O.

15 35) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23) o 30) a 34), en los que, si está presente, Q representa S.

36) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23) o 30) a 34), en los que, si está presente, Q representa O.

20 37) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), en los que G representa un grupo seleccionado entre 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo.

25 38) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), en los que G representa un grupo seleccionado entre 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo y 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo (particularmente, entre 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo).

30 39) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), en los que G representa fenilo que está monosustituido en la posición 3 o 4, o polisustituido en las posiciones 3 y 4; en los que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) (particularmente, metilo y etilo), alcoxi (C_1-C_3) y halógeno (particularmente, flúor).

35 40) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23) o 39), en los que, en caso de que G represente fenilo que está monosustituido en la posición 3 o 4, o polisustituido en las posiciones 3 y 4; en los que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) (particularmente, metilo y etilo), alcoxi (C_1-C_3) y halógeno (particularmente, flúor), mediante el que un sustituyente alcoxi (C_1-C_3), si está presente, es un grupo alcoxi (C_1-C_3) de cadena lineal que está unido en la posición 4.

41) Una realización particular de esta invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 40), en la que R^{1b} representa H.

40 42) Otra realización particular de esta invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 40), en los que R^{1b} representa alquilo (C_1-C_3) (en particular metilo).

43) Se seleccionan compuestos preferidos de Fórmula (I), como se ha definido en la realización 1), entre el grupo que consiste en:

45 - 6-((R)-5-[[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[[3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 1-(3-[[[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-propil]-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona;
 50 - 7-bromo-1-(3-[[[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-propil]-1H-quinolin-2-ona;
 - 6-(5-[2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-azetidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

- 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propionamida;
- 5 - 3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- 3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- 10 - N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-propionamida;
- 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- (S)-2-amino-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-propionamida;
- 15 - (R)-2-amino-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-propionamida;
- 6-((R)-5-[(R)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 20 - 6-((R)-5-[(R)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona; y
- 6-((R)-5-[(S)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

en el que el compuesto 6-(5-{2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-azetidín-1-il]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona puede estar configurado en (R) o (S).

- 25 44) Además de los compuestos enumerados en la realización 43), se seleccionan compuestos adicionales preferidos de Fórmula (I) como se define en la realización 1) entre el grupo que consiste en:

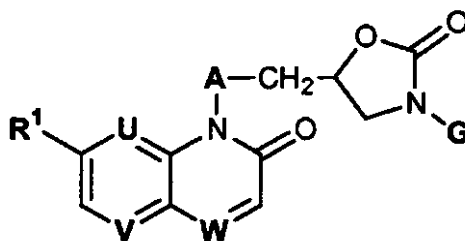
- 7-fluoro-6-((R)-5-[(S)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 30 - 6-metoxi-4-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-propil)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 4-(3-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-propil)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 35 - 6-metoxi-4-(2-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-etil)-4H-pirido[2,3-fe]pirazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-(2-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-etil)-4H-pirido[2,3-fe]pirazin-3-ona;
- 40 - 6-metoxi-4-(1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-azetidín-3-il)-4H-pirido[2,3-fe]pirazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-(1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-azetidín-3-il)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-(1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-azetidín-3-il)-4H-pirido[2,3-fe]pirazin-3-ona;
- 45 - 4-((R)-2-hidroxi-3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-fe]pirazin-3-ona;
- 4-((R)-3-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-2-hidroxi-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 50 - 4-((R)-2-hidroxi-3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona; y
- 1-(3-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

45) Además de los compuestos enumerados en las realizaciones 43) y 44), se seleccionan compuestos preferidos adicionales de Fórmula (I) como se han definido en la realización 1) entre el grupo que consiste en:

- 55 - 4-(3-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-{1-[fR]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-azetidín-3-il)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 60 - 4-(2-{2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 4-(2-{2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-fe]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;

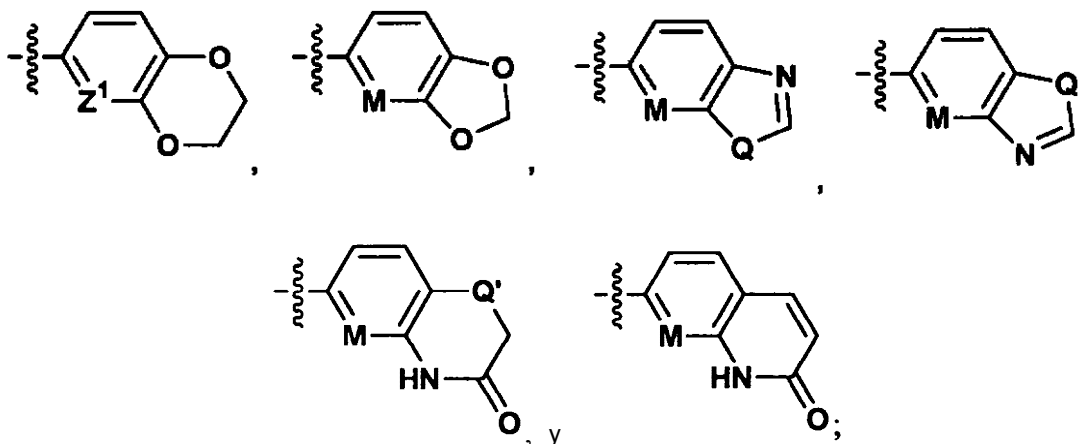
- 6-(5-{2-[2-(6-metoxi-3-oxo-3H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il)-etilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 4-(1-{2-[(*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil}-azetidín-3-il)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona; y
- 6-metoxi-2-metil-4-(3-{(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil}-amino)-propil)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona.

5 46) La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de fórmula (I_{P1})

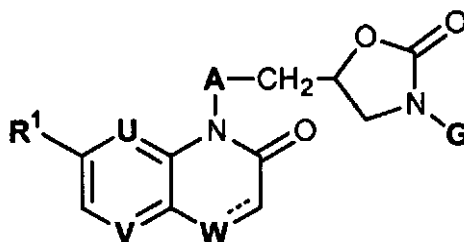


Fórmula (I_{P1})

- 10 en la que
R¹ representa alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;
U representa CH o N;
V representa CH;
W representa CH o N;
A representa -CH₂-CH(R²)-B-NH-* o -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-CH₂-*; en los que los asteriscos indican el enlace que
 15 está engarzado mediante el grupo CH₂ al resto oxazolidinona;
R² representa hidrógeno, OH o NH₂;
R³ y **R⁴** representan juntos CH₂;
B representa CH₂ o CO; y
 20 **G** representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o



- 25 en las que
M and **Z¹** representan CH o N; y
Q y **Q'** representan independientemente S u O;
 en la que las preferencias o realizaciones indicadas para los compuestos de Fórmula (I) (tanto para los compuestos
 en sí mismos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos como sales de los mismos, usos
 de los compuestos o sales de los mismos, etc.) se aplican con los cambios debidos a compuestos de fórmula (I_P).
- 30 47) Una realización particular de esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), como se ha definido en la
 realización 1), excepto porque **R^{1b}** representa H y m, si está presente, representa 1 o 2; así como a las sales,
 especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I). Las preferencias y
 realizaciones de los compuestos de Fórmula (I) en las realizaciones 2) a 40) se aplican con los cambios debidos a
 la presente realización.
- 35 48) La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 47) que además son
 compuestos de fórmula (I_{CEP2})

Fórmula (I_{CEP2})

en la que

R^1 representa alcoxi (C_1-C_4) (especialmente metoxi) o halógeno (especialmente bromo);

"-----" está ausente, cada uno de **U** y **V** representa CH y **W** representa CH_2 ; o

"-----" es un enlace; y

cada uno de **U**, **V** y **W** representa CH; o cada uno de U y V representa CH y **W** representa N; o cada uno de U y **W** representa N y **V** representa CH;

A representa $-CH_2-CH(R^2)-B-NH^*$ o $-CH(R^3)-CH_2-N(R^4)-[CH_2]m^*$, en los que los asteriscos indican el enlace que está engarzado mediante el grupo CH_2 al resto oxazolidinona; **B** representa CH_2 o CO; y

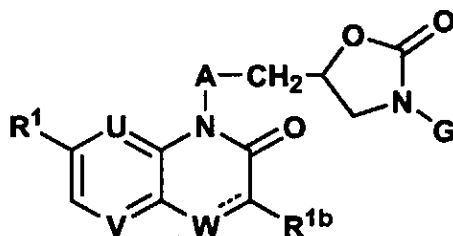
R^2 representa hidrógeno, OH o NH_2 ;

R^3 y R^4 representan ambos hidrógeno y **m** representa el número entero 1; o R^3 y R^4 forman juntos un puente de metileno y **m** representa el número entero 1 o 2; y

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo y 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]tiazin-6-ilo;

en los que las preferencias o realizaciones indicadas para los compuestos de Fórmula (I) en las realizaciones 2) a 40) (tanto para los compuestos en sí mismos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos como sales de las mismas, usos de los compuestos o sales de los mismos, etc.) se aplican con los cambios debidos a compuestos de fórmula (I_{CEP2}).

49) La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) como se ha definido en la realización 1) que además son compuestos de fórmula (I_{CE})

Fórmula (I_{CE})

en la que

R^1 representa alcoxi (C_1-C_4) (especialmente metoxi) o halógeno (especialmente bromo);

"-----" está ausente, cada uno de **U** y **V** representa CH y **W** representa CH_2 ; o

"-----" es un enlace; y

cada uno de **U**, **V** y **W** representa CH; o cada uno de U y V representa CH y **W** representa N; o cada uno de U y **W** representa N y **V** representa CH;

A representa $-CH_2-CH(R^2)-B-NH^*$ o $-CH(R^3)-CH_2-N(R^4)-[CH_2]m^*$; en los que el asterisco indica el enlace que está engarzado mediante el grupo CH_2 al resto oxazolidinona;

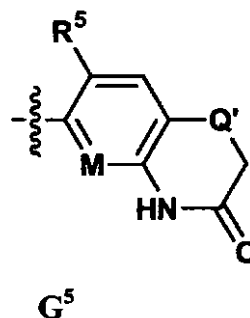
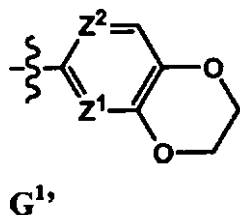
B representa CH_2 o CO; y

R^2 representa hidrógeno, OH o NH_2 ;

R^3 y R^4 representan ambos hidrógeno y **m** representa el número entero 1; o R^3 y R^4 forman juntos un puente de metileno y **m** representa el número entero 1 o 2; y

G representa fenilo que está monosustituido en la posición 3 con alcoxi (C_1-C_3) (particularmente, etoxi), o **G** representa fenilo que está disustituido en las posiciones positions 3 y 4, por lo que uno de los dos sustituyentes es halógeno (particularmente, flúor) y el otro es alquilo (C_1-C_4) (particularmente, metilo); o también

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos G^1 y G^5 ilustrados a continuación:



en las que

cada uno de **Z¹** y **Z²** representa CH, o uno de **Z¹** y **Z²** representa N y el otro representa CH;

M representa CH o N;

Q y **Q'** representan independientemente S u O;

R⁵ representa hidrógeno o flúor;

en los que las preferencias o realizaciones indicadas para los compuestos de Fórmula (I) en las realizaciones 2) a 42) (tanto para los compuestos en sí mismos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos como para sales de los mismos, usos de los compuestos o sales de los mismos, etc.) se aplican con los cambios debidos a compuestos de fórmula (I_{CE}).

50) La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) como se ha definido en la realización 1), realización 2), realización 3) o realización 49), en los que G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo y 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] tiazin-6-ilo.

Los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden por tanto estar presentes en forma de mezclas de estereoisómeros o, preferentemente, en forma de estereoisómeros puros. Pueden separarse mezclas de estereoisómeros de una manera conocida para un experto en la materia.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, ésta pretende indicar también un solo compuesto, sal, enfermedad o similar.

Los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50) son adecuados para su uso como compuestos quimioterapéuticos activos en medicina humana y veterinaria, y como sustancias para conservar materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todos los tipos de materiales orgánicos, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

Estos compuestos de acuerdo con la invención son particularmente activos contra bacterias y organismos de tipo bacteria. Son, por tanto, especialmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos, así como también para trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionadas con 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 infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de Grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con una infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones sanguíneas y tisulares, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a antibacterianos conocidos, tales como, pero sin limitación, beta-lactamas, vancomicina, aminoglucósidos, quinolonas, cloramfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones y abscesos no complicados de piel y tejidos blandos y fiebre puerperal relacionada con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilocos negativos a coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos de estreptococos C-F (estreptococos de colonias pequeñas), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp* o *Bartonella henselae*; infecciones agudas del tracto urinario no complicadas relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos negativas a coagulasa o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de shock tóxico) o estreptococos de los Grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección

5 por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacrocistitis relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria spp.*; enfermedad diseminada por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii* o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium spp.*; infección odontogena relacionada con infección por estreptococos *viridans*; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

10 Los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50 son además útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que están mediadas por bacterias, tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium spp*, *Propionibacterium acnes* y *bacterioide spp*.

15 Los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50 son además útiles para tratar infecciones protozoarias provocadas por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania spp*.

La actual lista de patógenos debe interpretarse únicamente como ejemplos, y en ningún caso como limitante.

20 Los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

25 Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

30 Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre el grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y de tejidos blandos (tanto complicadas como no complicadas), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en el hospital), bacteremia, endocarditis, infecciones intraabdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones por *Clostridium difficile*, infecciones del tracto urinario, infecciones de transmisión sexual, infecciones por cuerpos extraños, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones tóxicas, infecciones oftálmicas, tuberculosis y enfermedades tropicales (por ejemplo, malaria), y en especial, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana elegida entre el grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y de tejidos blandos (tanto complicadas como no complicadas), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en el hospital) y bacteriemia.

35 Así como en seres humanos, también pueden tratarse infecciones bacterianas usando compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50) (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

La presente invención también se refiere a sales farmacológicamente aceptables y a composiciones y formulaciones de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50).

45 Cualquier referencia a un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50) debe interpretarse como referencia también a las sales (y especialmente, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea adecuado y conveniente.

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

50 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como principio activo y, opcionalmente, vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes, y también puede contener antibióticos conocidos adicionales.

Como se ha mencionado anteriormente, también están comprendidos en el alcance de la presente invención, agentes terapéuticamente útiles que contienen compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50), sus sales y formulaciones de los mismos.

55

Los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 50) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral.

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

10 **Preparación de compuestos de fórmula (i)**

Abreviaturas:

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

	AcOH	ácido acético
	AD-mix α	1,4-bis(dihidroquinin)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
15	AD-mix β	1,4-bis(dihidroquinidin)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
	ac.	acuoso
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo-
	n-BuLi	n-butillitio
	t-BuOH	<i>tert</i> -butanol
20	Cbz	benciloxicarbonilo-
	CDI	1,1'-carbonyldiimidazol
	d	día o días
	DCM	diclorometano
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
25	DCE	1,2-dicloroetano
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
30	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPEphos	bis(2-difenilfosfinofenil)éter
	DPPA	difenil fosforil azida
	EA	acetato de etilo
35	EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	equiv.	equivalente o equivalentes
	IEN	ionización por Electro Nebulización
	Et	etilo
	éter	éter dietílico
	EtOH	etanol
40	Et ₃ SiH	triethylsilano
	CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	h	hora u horas
	HATU	hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
45	Hept	heptano
	hex	hexano
	HOBT	hidroxibenzotriazol
	KHMDS	bis(trimethylsilyl)amida potásica
	LiOtBu	<i>tert</i> -butóxido de litio
50	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	Ms	metanosulfonil- (mesil-) (como en MsCl: cloruro de metanosulfonilo)
	EM	Espectroscopía de masas
55	Ms ₂ O	ácido metansulfónico anhídrido
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico
	NaOMe	metilato sódico
	NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
60	OAc	acetato
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbón
	Pd(OH) ₂ /C	dihidróxido de paladio sobre carbón

(continuación)

	PPh ₃	trifenilfosfina
	Pir	piridina
	cuant.	cuantitativo
5	sal de Rochelle	tartrato de sodio y potasio
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
10	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo-
	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo-
	TBME	<i>tert</i> -butilmetil éter
	TEA	trietilamina
	TEMPO	2,2,4,4-tetrametilpiperidina 1-oxilo
	Tf	trifluorometanosulfonilo (como en TfCl: cloruro de trifluorometanosulfonilo)
15	Tf ₂ O	ácido trifluorometanosulfónico anhídrido
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	Ts	<i>p</i> -toluenosulfonilo (tosilo) (como en <i>p</i> -TsCl: cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo)

Procedimientos sintéticos generales:20 Procedimiento sintético general 1: activación de un alcohol:

El derivado de alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl, TsCl, en presencia de una base orgánica, tal como TEA, DIPEA o piridina, en un disolvente, tal como DCM, THF o piridina, entre -10 °C y 25 °C. Como alternativa, el alcohol también puede hacerse reaccionar con Ms₂O o Tf₂O. Adicionalmente, el intermedio activado puede transformarse en su derivado de yodo o bromo correspondiente por reacción del alcohol activado con NaI o NaBr, en un disolvente, tal como acetona.

25 Procedimiento sintético general 2: alquilación:

El derivado de amina se hace reaccionar con un compuesto de fórmula alquil-L¹, VI, XII o XIV, en la que L¹, L² y L³ representan OMs, OTf, OTs, Cl, Br o I, en presencia de una base inorgánica, tal como K₂CO₃, CsCO₃, o una base orgánica, tal como TEA, en un disolvente, tal como THF, DMF o DMSO, entre 0 °C y +80 °C. Pueden encontrarse detalles adicionales en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2^a Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, (1999). Sección Aminas p.779.

30 Procedimiento sintético general 3: aminación reductora:

Una solución de amina primaria (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en DCE/MeOH 1:1 (10 ml) se agita a ta durante una noche. Se añade NaBH₄ (2-5 equiv.) y la reacción se deja continuar durante una hora más. La reacción se diluye con DCM y NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Como alternativa, una solución de amina secundaria (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en 1:1 de DCE/MeOH (10 ml) se trata con NaBH(OAc)₃ (2 equiv.). La mezcla se agita a ta hasta la conversión completa. La reacción se diluye con DCM y NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

35 Procedimiento sintético general 4: acoplamiento de amida:

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

40 Procedimiento sintético general 5: cis-dihidroxilación:

El diol se obtiene por dihidroxilación del derivado etilénico correspondiente 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 dioles cis quirales se obtienen usando AD-mix α o Admix β, en presencia de metanosulfonamida en una mezcla de agua/2-metil-2-propanol como se describe en Chem. Rev. (1994), 94, 2483. El sentido de inducción depende del ligando quiral contenido en la mezcla de AD, un ligando basado en dihidroquinina en AD-mix α o un ligando basado en dihidroquinidina en AD-mix β.

55

Procedimiento sintético general 6: alcoholes a través de reducción de éster:

El éster se reduce con un agente de reducción de boro o aluminio, tal como LiBH_4 o LiAlH_4 , en un disolvente, tal como THF entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$. Como alternativa, la función éster se hidroliza en su ácido correspondiente, usando un hidróxido alcalino, tal como NaOH, KOH o LiOH, en agua o en una mezcla de agua con disolvente prótico polar o disolvente orgánico aprótico, tal como THF o MeOH, entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$. Adicionalmente, el ácido carboxílico resultante se reduce en el alcohol correspondientes, usando un derivado de borano, tal como un complejo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, en un disolvente, tal como THF, entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$.

Procedimiento sintético general 7: aldehídos a través de reducción de éster:

El éster se reduce con un hidruro reactivo DIBAH voluminoso, en un disolvente, tal como THF, entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$.

Procedimiento sintético general 8: hidrólisis de éster en ácidos carboxílicos:

Cuando la cadena lateral del éster es un alquilo lineal, la hidrólisis se realiza normalmente por tratamiento con un hidróxido alcalino, tal como LiOH, KOH o NaOH, en una mezcla de agua - dioxano o agua - THF, entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $+80\text{ }^\circ\text{C}$. Cuando la cadena lateral del éster es *tert*-butilo, la hidrólisis también puede realizarse en TFA puro o TFA diluido, o HCl, en un disolvente orgánico, tal como éter o THF. Cuando la cadena lateral del éster es el grupo alilo, la reacción se realiza en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de un neutralizante catiónico de II -alilo, tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestaño, entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $+50\text{ }^\circ\text{C}$, en un disolvente, tal como THF. Cuando la cadena lateral del éster es bencilo, la reacción se realiza en una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal noble, tal como Pd/C, en un disolvente, tal como MeOH, THF o EA. Se describen estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de ácidos y procedimientos generales para retirarlos en Protecting Groups in Organic Synthesis 3ª Ed; 1999, 369-441; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (Editorial: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento sintético general 9: desprotección de amino:

Los carbamatos de bencilo se desprotegen por hidrogenólisis sobre un catalizador noble (por ejemplo, Pd/C o $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$). El grupo Boc se retira en condiciones ácidas, tales como HCl en un disolvente orgánico, tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente como DCM. Se describen procedimientos generales adicionales para retirar grupos protectores de amina en Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Editorial: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento sintético general 10: desprotección de hidroxil:

Los grupos silil éter se retiran usando fuentes de anión fluoruro, tales como TBAF en THF, entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $+40\text{ }^\circ\text{C}$, o HF en MeCN, entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $+40\text{ }^\circ\text{C}$, o usando condiciones ácidas, tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH. Se proporcionan procedimientos adicionales para retirar los grupos TBDMS y TBDPS en Protecting Groups in Organic Synthesis 3ª Ed; 1999, 133-139 y 142-143, respectivamente; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (Editorial: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). Se describen procedimientos generales adicionales para retirar grupos protectores de alcohol en Protecting Groups in Organic Synthesis 3ª Ed; 1999, 23-147; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (Editorial: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento sintético general 11: 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 EA. En caso de que la molécula contenga un doble o triple enlace insaturado, la reducción puede realizarse usando PPh_3 en presencia de agua como se describe en J. Med.Chem. (1993), 36, 2558-68.

Procedimiento sintético general 12: desprotección de cetral:

El cetral se convierte en su cetona correspondiente en condiciones ácidas, tales como HCl ac. diluido en MeOH, AcOH ac. diluido o usando una resina ácida, tal como Amberlite IR120H o DOWEX 50W8, en una mezcla de agua - disolvente, tal como MeOH/agua o THF/agua.

Después, los compuestos de Fórmula (I) obtenidos de acuerdo con los procedimientos de preparación generales mencionados anteriormente pueden, si se desea, convertirse en sus sales, y particularmente, en sus farmacéuticamente aceptables. Siempre que los compuestos de Fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por un experto en la materia: por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase quiral estacionaria, tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) ($10\text{ }\mu\text{m}$), una columna Daicel ChiralCel OD-H ($5\text{-}10\text{ }\mu\text{m}$) o una columna Daicel ChiralPak IA ($10\text{ }\mu\text{m}$) o AD-H ($5\text{ }\mu\text{m}$). Son condiciones típicas de una HPLC quiral, una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como TEA, dietilamina) y el eluyente B (hex), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

Procedimiento sintético general 13: oxidación de alcoholes/aldehídos en ácidos:

5 Los alcoholes pueden oxidarse directamente en sus ácidos correspondientes por una diversidad de procedimientos como se describe en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados, pp. 1646-1648. Entre ellos, se usan habitualmente [bis(acetoxi)yodo]benceno en presencia de TEMPO, los reactivos de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$), NaIO_4 , en presencia de RuCl_3 , KMnO_4 o $\text{Pir} \cdot \text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

10 Los aldehídos pueden oxidarse en sus ácidos correspondientes por una diversidad de procedimientos como se describe en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados pp. 1653-1655. Entre ellos, se usan habitualmente KMnO_4 en una mezcla de acetona-agua (véase, Synthesis (1987), 85) o clorito sódico en 2-metil-2-propanol, en presencia de 2-metil-2-buteno (véase, Tetrahedron (1981), 37, 2091-2096).

Procedimiento sintético general 14: protección de alcoholes:

15 Los alcoholes se protegen en forma de silil éteres (normalmente, TBDMS o TBDPS éteres). El alcohol se hace reaccionar con el reactivo de cloruro de sililo necesario (TBDMSCl o TBDPSCI), en presencia de una base, tal como imidazol o TEA, en un disolvente, tal como DCM o DMF, entre +10 °C y +40 °C. Se describen estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de alcohol en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed. (1999), 23-147 (Editorial: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento sintético general 15 (hidrogenación de un doble enlace):

20 Los derivados insaturados disueltos en un disolvente, tal como MeOH, EA o THF, se hidrogenan sobre un catalizador de metal noble, tal como Pd/C o $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, o sobre Ni Raney. Al final de la reacción, el catalizador se retira por filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. Como alternativa, la reducción puede realizarse por hidrogenación de transferencia catalítica, usando Pd/C y formiato amónico como fuente de hidrógeno.

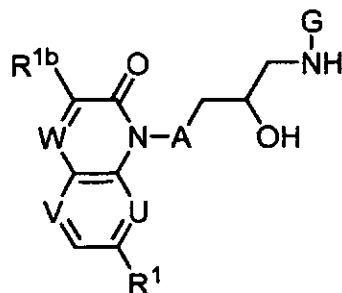
Procedimientos de preparación generales:25 Preparación de los compuestos de fórmula (I):

Los compuestos de Fórmula (I) pueden fabricarse por los procedimientos que se dan más adelante, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolvente particulares usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

30 Más adelante, las secciones a) a h) describen procedimientos generales para preparar compuestos de Fórmula (I). La preparación de intermedios complicados y componentes básicos principales se escribe posteriormente. Al final de esta sección, se hace referencia y se describen procedimientos sintéticos generales usados repetidamente a lo largo de los esquemas siguientes. Si no se indica otra cosa, los grupos genéricos y los números enteros U, V, W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, G y m son como se han definido para la Fórmula (I). En la sección experimental, se definen otras abreviaturas usadas. En algunos casos, los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B, W y G pueden ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas siguientes y por lo tanto necesitarán el uso de grupos protectores (GP). 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).

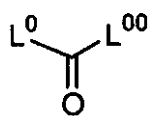
40 Los compuestos de Fórmula (I) pueden fabricarse de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos descritos a continuación:

a) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (II)



(II)

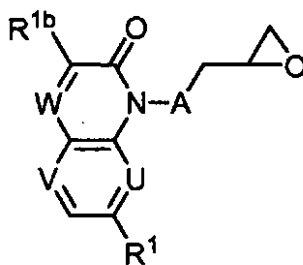
con los derivados de ácido carboxílico de fórmula (III),



(III)

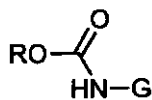
- 5 en la que L⁰ y L⁰⁰ representan ambos cloro, OCCl₃, imidazolilo o succinimidilo, o L⁰ representa cloro y L⁰⁰ representa OCCl₃. Esta reacción se realiza preferentemente en un disolvente aprótico seco, tal como DCM o THF en presencia de una base orgánica, tal como TEA o piridina y a una temperatura que varía entre -30 °C y +80 °C; o

b) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (IV)



(IV)

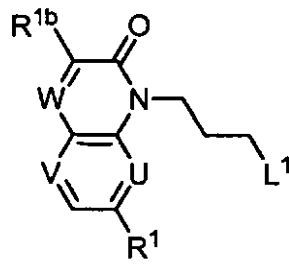
- 10 con los aniones generados a partir de los compuestos de fórmula (V)



(V)

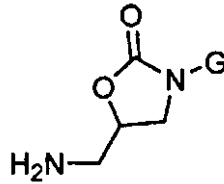
en la que R representa alquilo o bencilo, con una base, tal como KHMDS o *tert*-butilato de litio; o

c) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VI)



(VI)

en la que L^1 representa un halógeno, tal como cloro o bromo, o un grupo OSO_2R^a , en el que R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo, con los compuestos de fórmula (VII), siguiendo el procedimiento sintético general 2

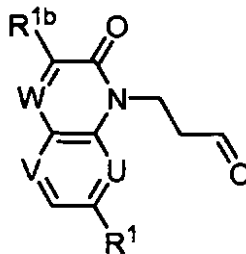


(VII)

5

o

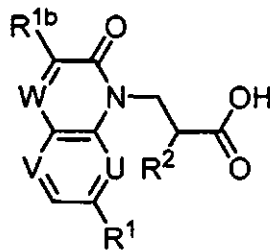
d) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VIII)



(VIII)

10 con los compuestos de fórmula (VII) en condiciones de aminación reductora, siguiendo el procedimiento sintético general 3; o

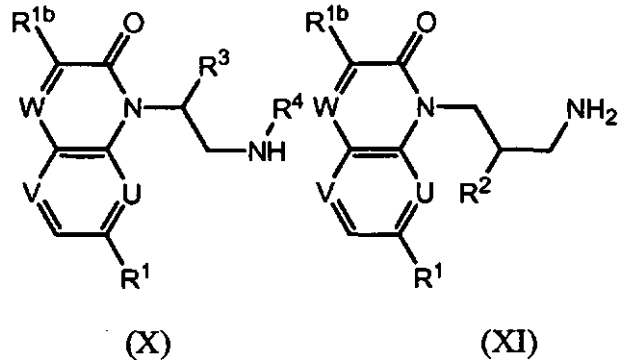
e) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



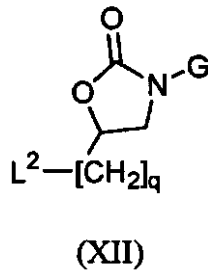
(IX)

en la que R^2 es H, OH o NH_2 con un compuesto de fórmula (VII), siguiendo el procedimiento sintético general 4; o

f) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (X) o (XI)

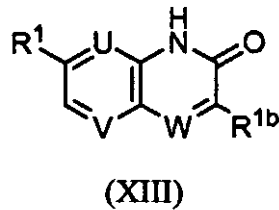


con los compuestos de fórmula (XII)

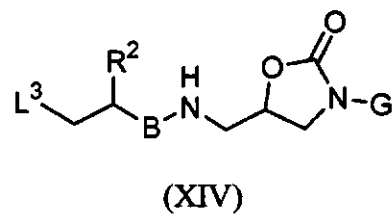


5 en la que L^2 representa un halógeno, tal como yodo o bromo, o un grupo OSO_2R^a , en la que R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo y q representa el número entero 1, 2 o 3, siguiendo el procedimiento sintético general 2; o

g) hacer reaccionar los compuestos de fórmula (XIII)



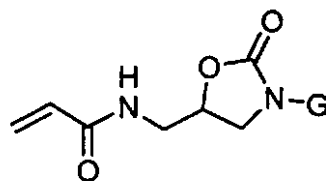
con los compuestos de fórmula (XIV)



10

en la que L^3 representa un halógeno, tal como yodo o bromo, o un grupo OSO_2R^a , en el que R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo, siguiendo el procedimiento sintético general 2; o

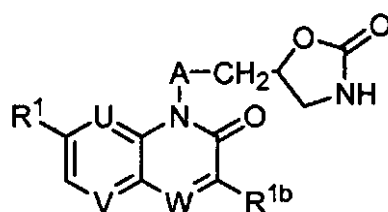
h) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XIII) con los compuestos de fórmula (XV)



(XV)

en presencia de CsF en un disolvente orgánico, tal como MeCN entre 20 y 80 °C; o

i) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XXX)



(XXX)

5

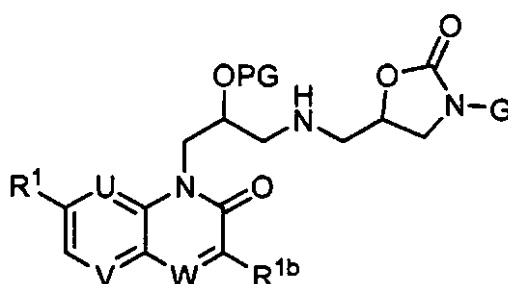
con los compuestos de fórmula (XXXI)



en la que X representa halógeno, por lo que, en caso de compuestos de fórmula (XXXI) en la que M es N, la reacción puede realizarse en presencia de un NaH, y esta reacción también puede realizarse en las condiciones descritas para la N-arilación catalizada por metal de 2-oxazolidinonas o amidas, en particular usando CuI y 1,1,1-tris(hidroximetil)etano, en presencia de Cs₂CO₃ (Org. Lett. 2006, 8, 5609-5612), o Pd(OAc)₂ y DPEfos, en presencia de K₃PO₄; o

10

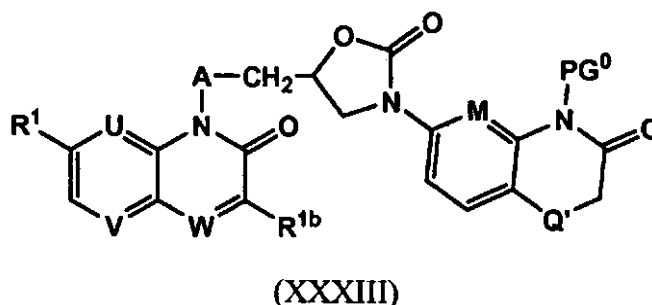
j) desprotegiendo los compuestos de fórmula (XXXII)



(XXXII)

15 de acuerdo el procedimiento sintético general 10; o

k) desprotegiendo los compuestos de fórmula (XXXIII)

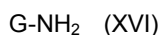


5 en la que M es N o CH, Q' es O o S y PG⁰ representa un grupo, tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o 3,4-dimetoxibencilo, por lo que dicha desprotección puede realizarse por tratamiento con TFA o nitrato amónico de cerio.

10 Los compuestos de Fórmula (I), en los que "-----" está ausente pueden obtenerse mediante hidrogenación de compuestos de Fórmula (I), en los que "-----" es un enlace sobre un catalizador noble, tal como Pd/C (véase, por ejemplo procedimiento sintético general 15) o mediante reducción del mismo usando NaBH₄ en un disolvente, tal como EtOH. Como alternativa, pueden reducirse intermedios adecuados descritos más adelante como se ha descrito anteriormente y transformarse en los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos a) a k) anteriores.

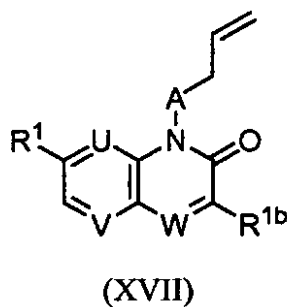
Preparación de los compuestos de fórmula (II):

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (IV) con las aminas de fórmula (XVI)



15 Preparación de los compuestos de fórmula IV:

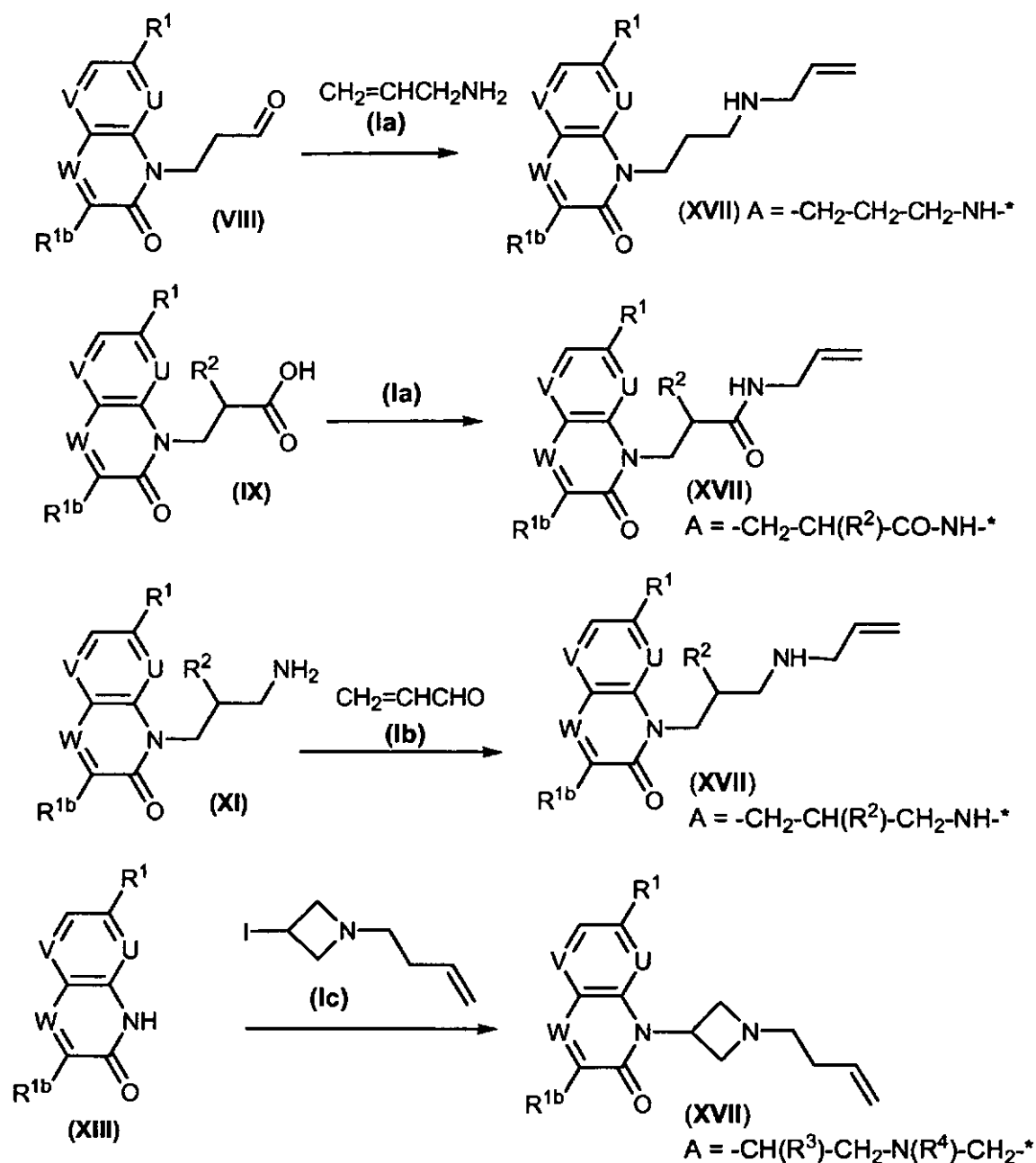
Los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse por cis-dihidroxiación de los compuestos de fórmula (XVII)



siguiendo el procedimiento sintético general 5, seguido de mesilación o tosilación de la función de alcohol primario, siguiendo el procedimiento sintético general 1 y formación de epóxido en condiciones básicas.

20

Los compuestos de fórmula (XVII) pueden obtenerse como se describe a continuación en el Esquema 1.



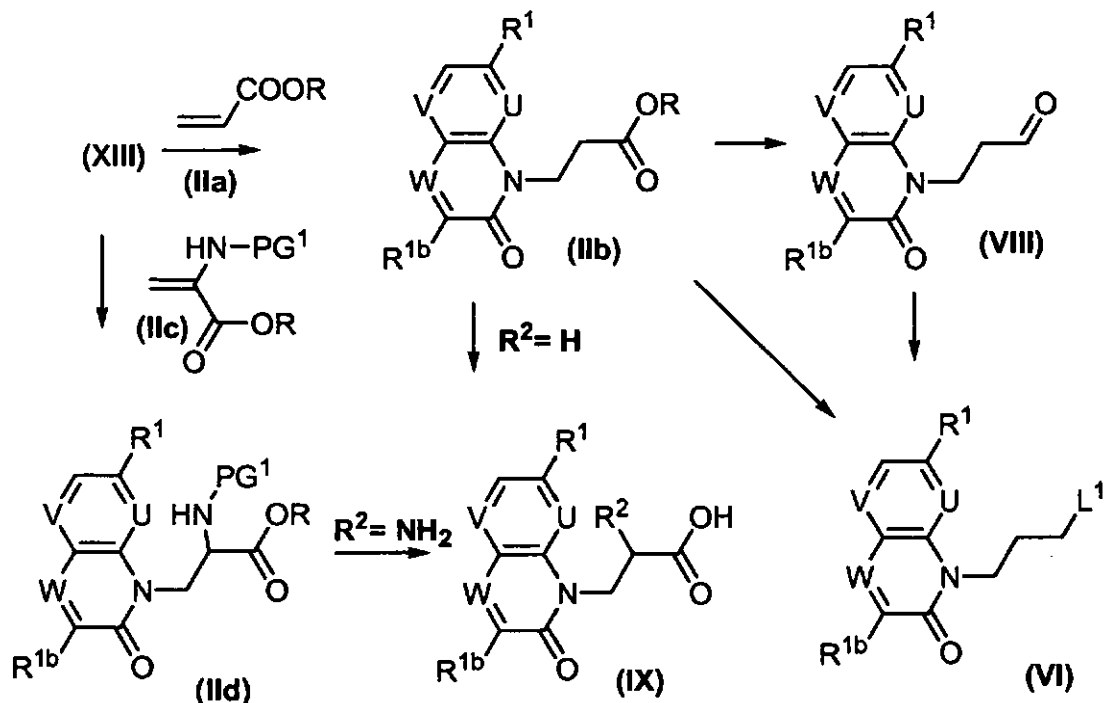
Esquema 1

5 Los compuestos de fórmula (XVII), en los que A representa $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-^*$ pueden obtenerse por aminación reductora de los aldehídos de fórmula (VIII) con las alil aminas de fórmula (Ia), siguiendo el procedimiento sintético general 3. Los compuestos de fórmula (XVII), en los que A representa $-CH_2-CH(R^2)-CO-NH-^*$ pueden obtenerse mediante acoplamiento de amida de los ácidos de fórmula (IX) con las alil aminas de fórmula (Ia), siguiendo el procedimiento sintético general 4. Los compuestos de fórmula (XVII), en los que A representa $-CH_2-CH(R^2)-CH_2-NH-^*$, pueden obtenerse por aminación reductora de acroleína (Ib) con las aminas de fórmula (XI), siguiendo el procedimiento sintético general 3. Los compuestos de fórmula (XVII), en la que A representa $-CH(R^3)-CH_2-N(R^4)-CH_2-^*$ y R^3 y R^4 forman juntos un puente de metileno, se obtienen por sustitución de los compuestos de fórmula (XIII) con el derivado de yodo de fórmula (Ic), siguiendo el procedimiento sintético general 2. Son condiciones alternativas NaH, K_2CO_3 o Ag_2CO_3 , en un disolvente, tal como DMF (véase, por ejemplo Heteroat. Chem., 17, 2006, 280-288, Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, 2006, 658-662 o J. Heterocicl. Chem., 42, 2005, 883-888).

15

Preparación de los compuestos de fórmulas (VI), (VIII) y (IX):

Los compuestos de las fórmulas (VI), (VIII) y (IX) pueden obtenerse de acuerdo con el Esquema 2 siguiente.

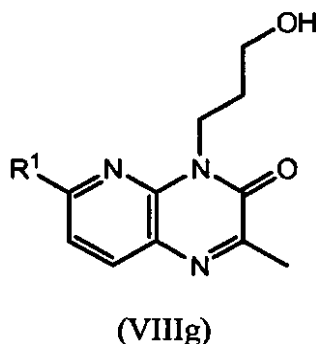


Esquema 2

- 5 En el Esquema 2, R representa alquilo o bencilo, PG representa un grupo protector de amino, tal como Cbz o Boc y L¹ representa OH, halógeno, tal como bromo u OSO₂Ra, en el que Ra es metilo, trifluorometilo o toliolo.

Los compuestos de fórmula (IIb) pueden obtenerse por adición catalizada por CsF de los derivados de fórmula (XIII) en los derivados de éster acrílicos de fórmula (IIa). Estos ésteres pueden reducirse en los alcoholes correspondientes de fórmula (VI), en la que L¹ es OH, directamente siguiendo el procedimiento sintético general 6 o mediante los aldehídos de fórmula (VIII). Los alcoholes de fórmula (VI), en la que L¹ es OH pueden transformarse en los mesilatos, triflatos, tosilatos o halogenuros correspondientes (L¹ = OMs, OTf, OTs, Br, Cl o I), siguiendo el procedimiento sintético general 1. Los compuestos de fórmula (IX), en la que R² es H, pueden obtenerse por hidrólisis de los ésteres de fórmula (IIb), siguiendo el procedimiento sintético general 8. Los compuestos de fórmula (IX), en la que R² es NH₂, pueden obtenerse por adición catalizada por CsF de los derivados de fórmula (XIII) en los derivados de éster acrílicos de fórmula (IIc), seguido de hidrólisis de los ésteres correspondientes en los ácidos carboxílicos correspondientes, siguiendo el procedimiento sintético general 8 y retirada del grupo protector de amino, siguiendo el procedimiento sintético general 9.

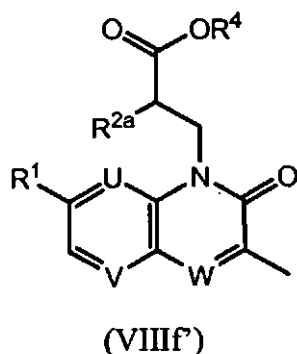
En el caso particular en el que cada uno de U y W representan N, V representa CH y R^{1b} representa metilo, los compuestos de fórmula (VIII) también pueden prepararse por oxidación de los compuestos de fórmula (VIIIg)



20

cuya oxidación puede realizarse, por ejemplo, usando condiciones de Swern y similares (por ejemplo, complejo Pir.SO₃ en DMSO, en presencia de una base, tal como DIPEA).

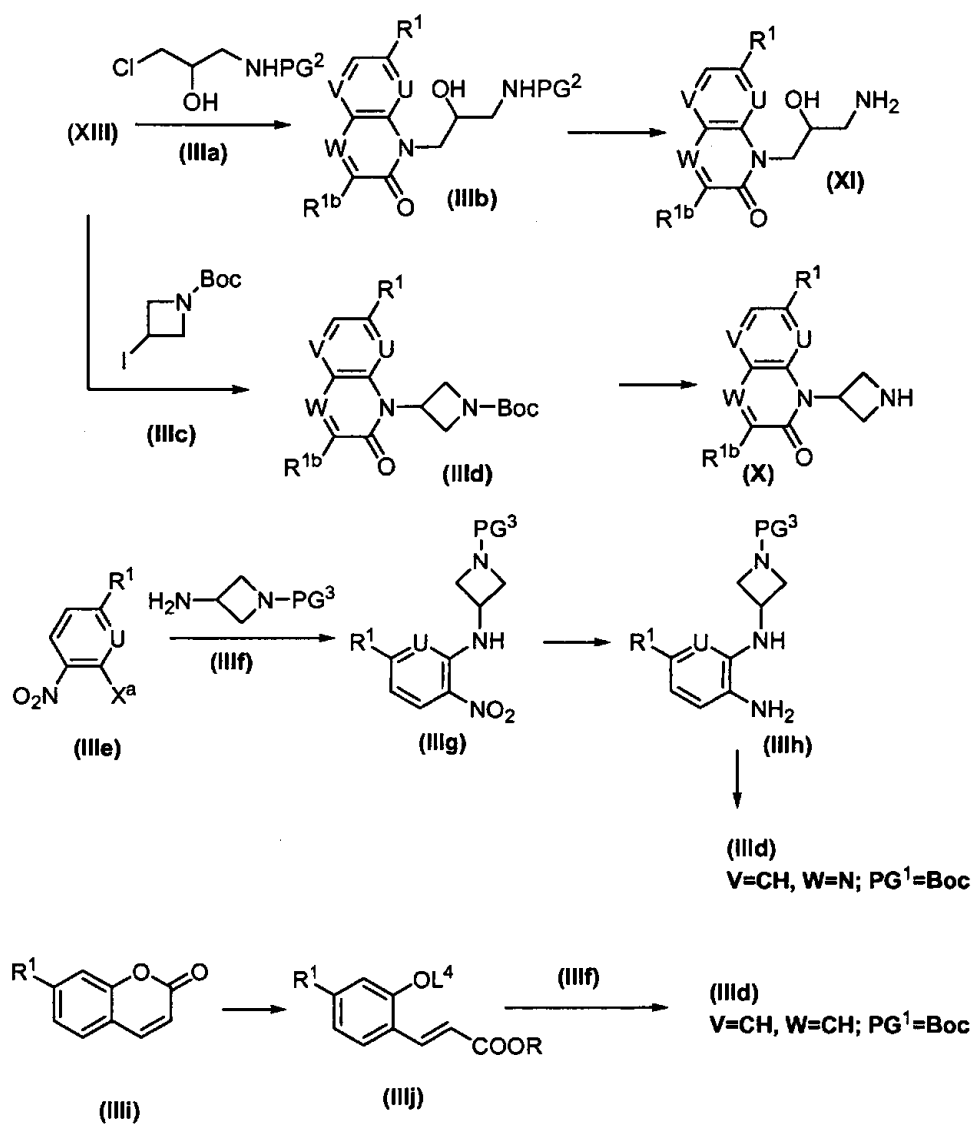
De forma análoga, en el caso particular en el que cada uno de U y W representan N, V representa CH y R^{1b} representa metilo, los compuestos de fórmula (IX) también pueden prepararse por hidrólisis de éster y, si se necesita, retirada del grupo protector de amino o hidroxilo de los compuestos de fórmula (VIIIf)



5 en la que R^{2a} representa H, NHPG⁷ u OPG⁸ y R⁴ representa alquilo o bencilo.

Preparación de los compuestos de las fórmulas (X) y (XI):

Los compuestos de fórmula (X) y (XI) pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema 3.



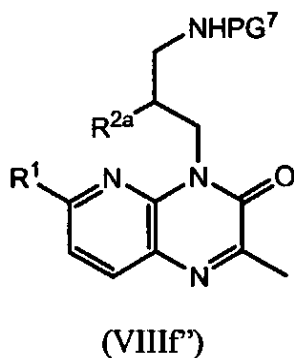
Esquema 3

En el Esquema 3, PG² y PG³ representan independientemente entre sí un grupo protector de amino, tal como Boc o Cbz, Xa representa un halógeno, L⁴ representa SO₂CF₃ y R representa alquilo o bencilo.

5 Los compuestos de fórmula (XI) pueden obtenerse por reacción de los derivados de fórmula (XIII) con los intermedios de fórmula (IIIa), seguido de retirada del grupo protector de amino de los intermedios de fórmula (IIIb). Los compuestos de fórmula (X) pueden obtenerse por alquilación de los derivados de fórmula (XIII) con 3-yodo-1-azetidincarboxilato de *tert*-butilo (IIIc), siguiendo el procedimiento sintético general 2, seguido de retirada del grupo protector de amino de los intermedios de fórmula (IIIb), siguiendo el procedimiento sintético general 9.

10 Como alternativa los compuestos de fórmula (IIIc) en la que V es CH y W es N pueden obtenerse a partir de los derivados de nitro conocidos de fórmula (IIIe) por reacción con derivados conocidos de azetidina de fórmula (IIIg), en presencia de una base, tal como K₂CO₃ entre 80 y 150 °C de manera análoga al documento US 5.245.037. El derivado de nitro se convierte en el derivado de amina correspondiente por reducción (por ejemplo, hidrogenación sobre Pd/C), seguido de reacción con un glioxilato de alquilo. Los compuestos de fórmula (IIIc), en la que V es CH y W es CH pueden obtenerse a partir de los derivados de fórmula (IIIi) después de apertura de anillo secuencial en condiciones básicas, esterificación de la función de ácido carboxílico y formación de los triflatos correspondientes de fórmula (IIIj). Después, estos triflatos pueden hacerse reaccionar de manera análoga a la de Tetrahedron Letters (2003), 44(22), 4207-4211 con derivados de azetidina de fórmula (IIIg), proporcionando los derivados correspondientes de fórmula (IIIc).

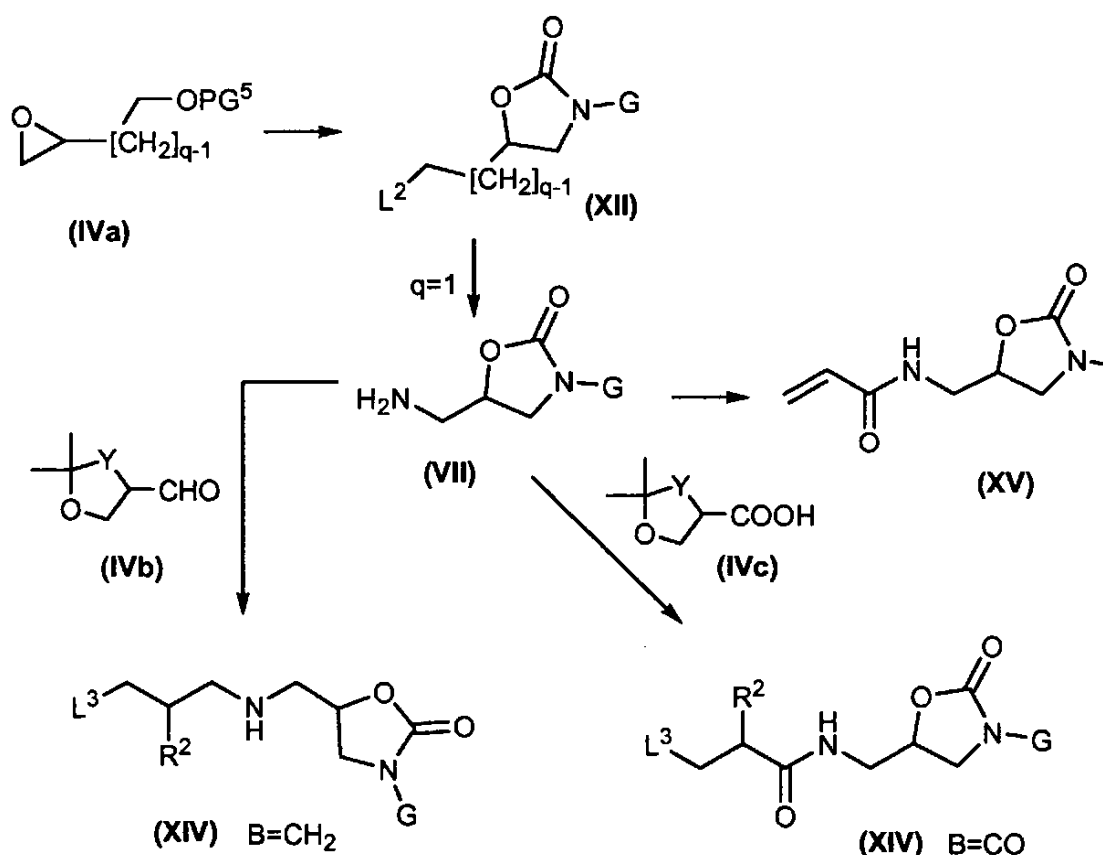
20 En el caso particular en el que cada uno de U y W representan N, V representa CH y R^{1b} representa metilo, los compuestos de fórmula (XI) también pueden prepararse por retirada del grupo o grupos protectores de los compuestos de fórmula (VIIIg)



en la que R^{2a} representa H, NHPG⁷ u OPG⁸, y PG⁷ representa un grupo protector de amino, tal como Cbz, Fmoc o Boc.

Preparación de los compuestos de las fórmulas (VII), (XII), (XIV) y (XV):

25 Los compuestos de las fórmulas (VII), (XII) (XIV) y (XV) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4 siguiente.



Esquema 4

En el Esquema 4, PG⁵ representa un grupo protector de alcohol, tal como TBDMS, TBDPS; Y representa O o N-PG⁶; PG⁶ representa un grupo protector de amino, tal como Cbz o Boc; L² representa OH, OPG⁵, halógeno (tal como bromo) u OSO₂R^a, en el que Ra es metilo, trifluorometilo o toliilo; y q representa el número entero 1, 2 o 3.

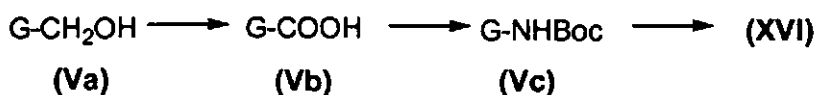
Los epóxidos conocidos de fórmula (IVa) pueden transformarse en las oxazolidinonas correspondientes de fórmula (XII), en la que L² representa OPG¹, por reacción con los aniones generados a partir de los carbamatos de fórmula (V) (véase, sección b) de la parte titulada "Preparación de los compuestos de fórmula (I)". El grupo protector de alcohol puede retirarse siguiendo el procedimiento sintético general 10 y los alcoholes intermedios pueden transformarse, siguiendo el procedimiento sintético general 1, en los compuestos correspondientes de fórmula (XII), en la que L² representa halógeno u OSO₂R^a, siendo R^a metilo, trifluorometilo o toliilo. En el caso en el que q es 1, los alcoholes activados correspondientes pueden transformarse en las aminas correspondientes de fórmula (VII) después de reacción con azida sódica y reducción en la amina correspondiente amina, siguiendo el procedimiento sintético general 11. Las aminas de fórmula (VII) pueden transformarse en las amidas de fórmula (XV) por reacción con ácido acrílico, siguiendo el procedimiento sintético general 4. Las amidas de fórmula (XIV) en la que B = CO, pueden obtenerse por reacción de las aminas de fórmula (VII) con los ácidos conocidos de fórmula (IVc), en la que Y es O o N-Boc, seguido de tratamiento ácido, siguiendo el procedimiento sintético general 12 y activación de los alcoholes primarios como un mesilato, tosilato, triflato o halogenuro, siguiendo el procedimiento sintético general 1. Los compuestos de fórmula (XIV) en la que B es CH₂, pueden obtenerse por aminación reductora de los aldehídos conocidos de fórmula (IVd) con las aminas de fórmula (VII), siguiendo el procedimiento sintético general 3, seguido de tratamiento ácido, siguiendo el procedimiento sintético general 12 y activación del alcohol primario como un mesilato, tosilato, trifluorometanosulfonato (triflato) o halogenuro, siguiendo el procedimiento sintético general 1.

Preparación de los compuestos de fórmula (XIII):

Los derivados de 2-quinolona y quinoxalin-2-ona de fórmula (XIII), en la que R^{1b} es H están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con el documento WO 2006/134378. Los derivados de 2-quinolona, naftiridin-2-ona y quinoxalin-2-ona de fórmula (XIII), en la que R^{1b} es alquilo (C₁-C₃) pueden retirarse de una manera análoga a la de Gazzetta Chimica Italiana (1967), 97(7), 1061-75, documentos WO 2006/112464 y WO 2006/134378.

Preparación de los compuestos de las fórmulas (XVI):

Los derivados de fórmula G-NH₂ de fórmula (XVI) están disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de los alcoholes bencílicos conocidos de fórmula (Va) como se describe a continuación en el Esquema 5.



Esquema 5

5 Los alcoholes bencílicos conocidos de fórmula (Va) pueden oxidarse en los ácidos carboxílicos correspondientes, siguiendo el procedimiento sintético general 13. Después, los ácidos carboxílicos resultantes de fórmula (Vb) pueden hacerse reaccionar con difenilfosforil azida, en presencia de t-BuOH, entre 40 ° y 100 °C, proporcionando los carbamatos de fórmula (Vc). Los compuestos de fórmula (XVI; G-NH₂) se obtienen siguiendo el procedimiento sintético general 9.

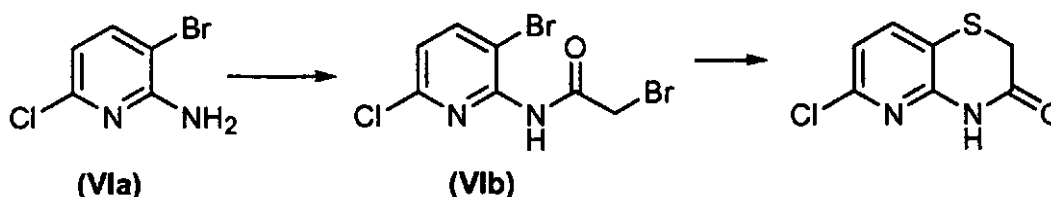
Preparación de los compuestos de fórmula (XXX):

10 Los intermedios de fórmula (XXX) pueden obtenerse por reacción de los epóxidos de fórmula (IV) con azida sódica, seguido de hidrogenación sobre un catalizador de metal noble, tal como Pd/C y posterior transformación en sus carbamatos correspondientes, carbamatos con CbzCl o Boc₂O. Después, el anillo oxazolidinona puede formarse por reacción con NaH.

Preparación de los compuestos de fórmula (XXXI):

15 Los derivados de fórmula (XXXI) están disponibles en el mercado (por ejemplo, G = G⁵, M = N, Q' = O y X = Cl: CAS 337463-99-7; G = G⁵, M = CH, Q' = S y X = Cl: CAS 6376-70-1; G = G⁵, M = CH, Q' = O y X = Cl: CAS 7652-29-1) o pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos bibliográficos conocidos (por ejemplo, J. Org. Chem. (1990), 4744-59 durante 7-cloro-1,8- naftiridin-2(1H)-ona).

El compuesto particular de fórmula (XXXI), 6-cloro-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona, puede obtenerse como se describe en el Esquema 6.



20

Esquema 6

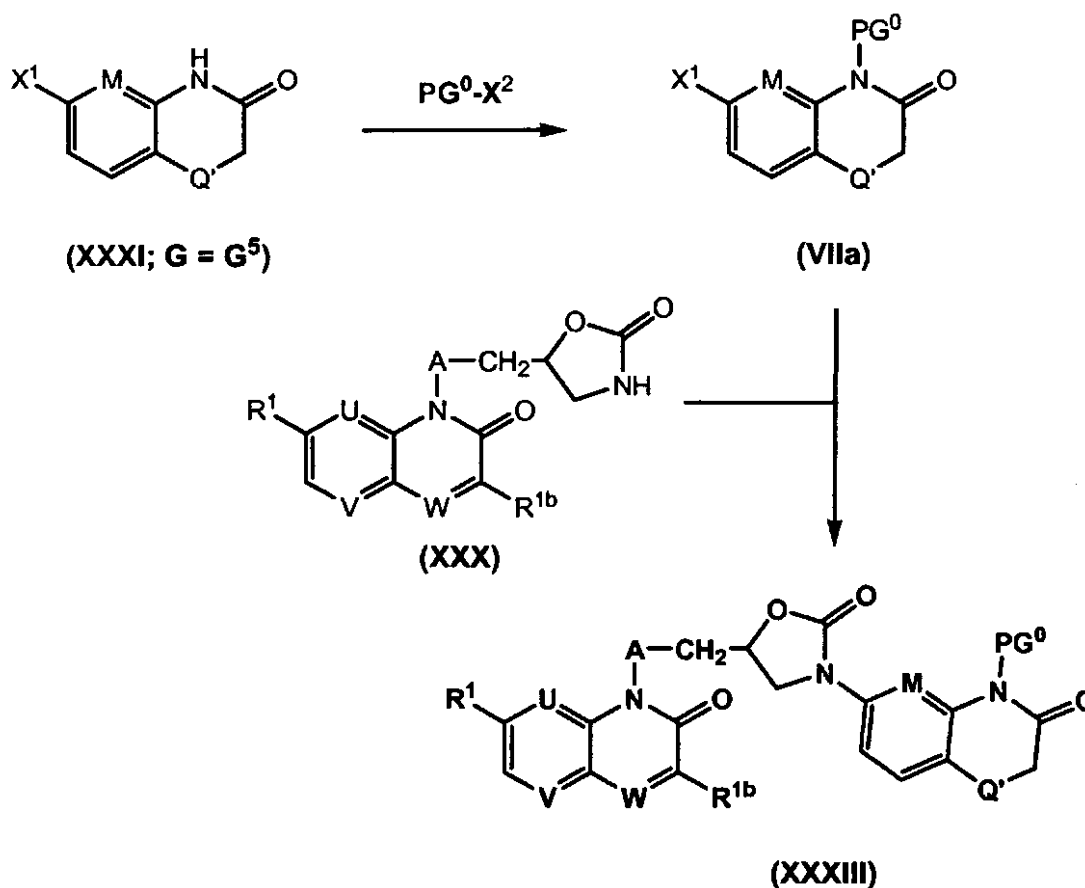
El derivado de bromo de fórmula (VIa), preparado de acuerdo con el documento WO 2008/065198, puede hacerse reaccionar con bromuro de bromoacetilo, y el derivado resultante de fórmula (VIb) puede hacerse reaccionar con tioacetato sódico, en presencia de NaOMe para proporcionar 6-cloro-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona.

25 Preparación de los compuestos de fórmula (XXXII):

Los intermedios de fórmula (XXXII) pueden obtenerse después de protección secuencial del grupo hidroxilo de los compuestos de fórmula (IIIb) (véase, Esquema 3), retirada del grupo protector de amino de acuerdo con el procedimiento sintético general 9 y reacción con los intermedios de fórmula (XII), en el que q es 1 de acuerdo con el procedimiento general de reacción 2.

30 Preparación de los compuestos de fórmula (XXXIII):

Los compuestos de fórmula (XXXIII) pueden prepararse como se resume a continuación en el Esquema 7.



Esquema 7

En el Esquema 7, cada uno de X¹ y X² representa independientemente halógeno, tal como bromo o cloro y PG⁰ representa (4-metoxifenil)metilo, (2,4-dimetoxifenil)metilo o (3,4-dimetoxifenil)metilo.

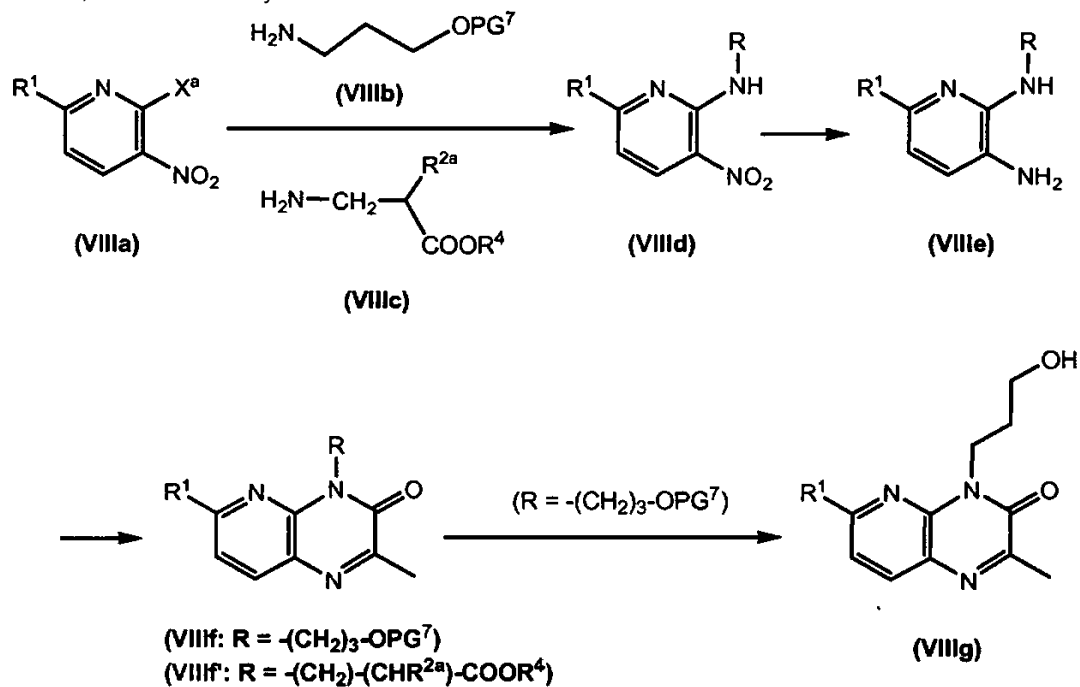
- 5 Los compuestos de fórmula (VIIa) se obtienen por alquilación de compuestos de fórmula (XXXI), en la que G es G⁵ y X es X¹, con los halogenuros de fórmula PG⁰-X² en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃. Después, los compuestos de fórmula (XXXIII) pueden obtenerse de una manera análoga al procedimiento i) de la parte titulada "Preparación de los compuestos de fórmula (I)", haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XXX) con los compuestos de fórmula (VIIa).
- 10 Preparación de determinados compuestos de partida:
- El intermedio de fórmula (Ic) puede obtenerse haciendo reaccionar 3-hidroxi azetidina con 4-bromo-but-1-eno, seguido de activación de la función alcohol como un mesilato siguiendo el [procedimiento sintético general 1] y reacción con NaI en acetona o a partir de 2,3-dibromo-1-propanamina y bromuro homobencílico disponibles en el mercado de manera análoga a la de *Heterocycles* (2002), 56(1-2), 433-442.
- 15 Las enaminas de fórmula (IIc), en las que R es Me y PG es Boc o Cbz están disponibles en el mercado (CAS 55477-80-0 y 21149-17-7).
- Los derivados de cloroalcohol de fórmula (IIIa), en la que PG es Boc o Cbz están disponibles en el mercado (CAS 641617-19-8, 641617-18-7 y 415684-05-8).
- El compuesto de fórmula (IIIc) está disponible en el mercado (CAS 254454-54-1).
- 20 Los compuestos de fórmula (IIIi) están disponibles en el mercado (R¹ = MeO: CAS 531-59-9) o se preparan de acuerdo con el documento EP 185319 (por ejemplo, R¹ = F: CAS 71428-25-6).
- Los derivados de nitro de fórmula (IIIe) están disponibles en el mercado (por ejemplo, R¹ = OMe, U = CH y Xa = Br: CAS 98447-30-4; R¹ = OMe, U = N y Xa = Br: CAS 3442996-05-5; R¹ = F, U = CH y Xa = Br: CAS 700-36-7; R¹ = Cl, U = N y Xa = Cl: CAS 58602-02-1).
- 25 Las azetidinas de fórmula (III f) están disponibles en el mercado (por ejemplo, PG¹ = Cbz o Boc: CAS 112257-20-2 y 193269-78-2).

Los epóxidos de fórmula (IVa) están disponibles en el mercado ($q = 1$, $PG^1 = \text{TBDMS}$: CAS 78906-15-7) o se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos (por ejemplo, $q = 3$, $PG^1 = \text{TBDMS}$: documento EP 518672; $q = 2$, $PG^1 = \text{TBDMS}$: documento WO 2007/144423).

5 Los compuestos de fórmula (IVb) están disponibles en el mercado ($Y = \text{NBoc}$: CAS 127589-93-9; $Y = \text{O}$: CAS 5736-03-8).

Los compuestos de fórmula (IVc) están disponibles en el mercado ($Y = \text{O}$: CAS 5736-06-1; $Y = \text{NH}$: CAS 159585-65-6).

Los alcoholes de fórmula (Va) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los documentos WO 03/087098, WO 02/056882 y WO 2007/071936.



10

Esquema 8

Los compuestos de las fórmulas (VIIIf), (VIIIg) y (VIIIh) pueden prepararse como se resume a continuación en el Esquema 8.

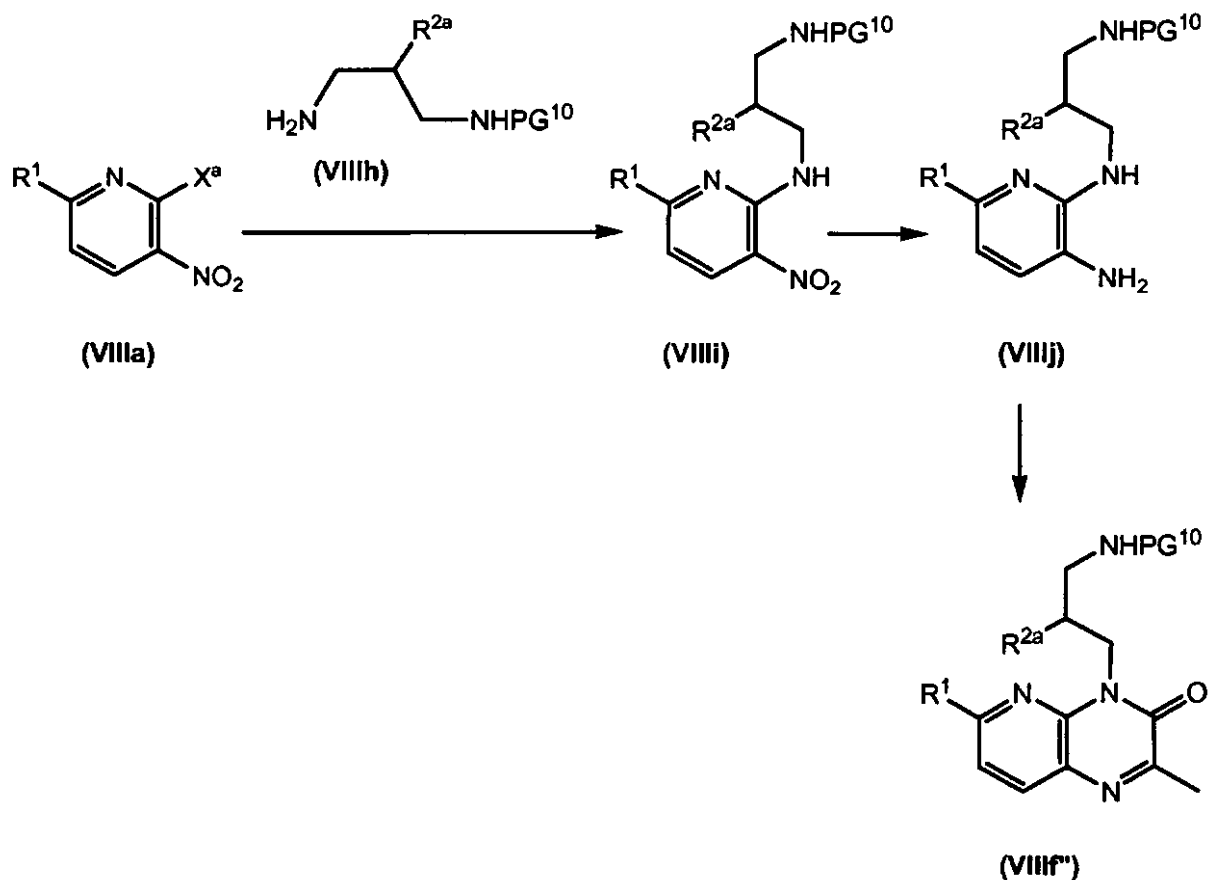
15

En el Esquema 8, X^a representa halógeno, tal como cloro, R representa $-(\text{CH}_2)_3-\text{OPG}^7$ o $-\text{CH}_2-(\text{CHR}^{2a})-\text{COOR}^4$, R^{2a} representa H, $-\text{OPG}^8$ o $-\text{NHPG}^9$, R^4 representa alquilo o bencilo, cada uno de PG^7 y PG^8 representa un grupo protector de hidroxilo, tal como TBDMS, y PG^9 representa un grupo protector de amino, tal como Cbz, Fmoc o Boc.

20

Por consiguiente, los compuestos de fórmula (VIIIa) pueden hacerse reaccionar con los intermedios de las fórmulas (VIIIb) o (VIIIc), proporcionando los compuestos de fórmula (VIIId), en la que R es $-(\text{CH}_2)_3-\text{OPG}^7$ o $-\text{CH}_2-(\text{CHR}^{2a})-\text{COOR}^4$. Después, los compuestos de fórmula (VIIId) pueden reducirse en los derivados diamino correspondientes de fórmula (VIIIe). Después, dichos derivados diamino pueden hacerse reaccionar con piruvato de alquilo, proporcionando los derivados de pirido[2,3-b]pirazin-3-ona de fórmula (VIIIf) o (VIIIg). Después, los compuestos de fórmula (VIIIf) pueden desprotegerse para producir los compuestos de fórmula (VIIIh).

Los compuestos de las fórmulas (VIIIh) pueden prepararse como se resume a continuación en el Esquema 8a.



Esquema 8a

En el Esquema 8a, X^a representa halógeno, tal como cloro, R^{2a} representa H, -OPG¹¹ o -NHPG¹², PG¹¹ representa un grupo protector de hidroxilo, tal como TBDMS, y cada uno de PG¹⁰ y PG¹² representa un grupo protector de amino, tal como Cbz, Fmoc o Boc.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula (VIIIa) pueden hacerse reaccionar con los intermedios de las fórmulas (VIIIh), proporcionando los compuestos de fórmula (VIIIi). Después, los compuestos de fórmula (VIIIi) pueden reducirse en los derivados diamino correspondientes de fórmula (VIIIj). Después, dichos derivados diamino pueden hacerse reaccionar con piruvato de alquilo, proporcionando los derivados de pirido[2,3-b]pirazin-3-ona de fórmula (VIIIf'').

Los intermedios de fórmulas (VIIIb), (VIIIc) y (VIIIh) están disponibles en el mercado (por ejemplo, éster *tert*-butílico de 3-amino-N-[(fenilmetoxi)carbonil]-L-alanina), o se obtienen de acuerdo procedimientos bibliográficos (por ejemplo, éster metílico del ácido (2S)-3-amino-[[[(*tert*-butil)dimetilsilil]oxi]-propanoico: Bioorg. Med. Chem. Lett. (2008), 18(3), 1058-1062; éster *tert*-butílico del ácido N-[(2S)-amino-2-[[[(*tert*-butil)difenilsilil]oxi]propil]-carbámico: J. Am. Chem. Soc. (2008), 130(6), 1836-1838).

Se describen realizaciones particulares de la invención en los siguientes ejemplos, que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar su alcance de ninguna manera.

Sección experimental

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 Advance 400). Los desplazamientos químicos δ se dan en ppm en relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexuplete, hep = heptete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz. Como alternativa, los compuestos se caracterizan por CL-EM (Sciex API 2000 con Bomba binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD, o un Agilent quadropole MS 6140 con 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. El NH₄OH que se usa para CC es ac. al 25%.

Las HPLC se realizan en una fase estacionaria, tal como una columna Zorbax SB C 18 de resolución rápida (1,8 μm), o una columna Zorbax Eclipse Plus C18 de resolución rápida (1,8 μm). Las condiciones típicas de HPLC son un

5 gradiente de eluyente A (95:5 de agua:acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, en presencia o no de 5 mmol/l de formiato amónico) y eluyente B (95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1% de ácido fórmico, en presencia o no de 5 mmol/l de formiato amónico), a un caudal de 0,8 a 5 ml/min. Los racematos pueden separarse en sus enantiómeros como se ha descrito anteriormente. Son condiciones preferidas de HPLC quiral: columna ChiralPak AD (4,6 x 250 mm, 5 μ m), usando una mezcla isocrática (por ejemplo, a una proporción de 10/90) de eluyente A (EtOH, en presencia de dietilamina en una cantidad de, por ejemplo, 0,1%) y eluyente B (Hex), a ta, a un caudal de, por ejemplo, 0,8 ml/min.

Procedimientos:

Procedimiento A: apertura de epóxido:

10 Una solución de epóxido (1 mmol) y amina (1 mmol) en EtOH/H₂O (9:1, 1 a 5 ml) se calienta a 80 °C durante 12 h. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía por CC. En caso de que el epóxido contenga un grupo TBDMS, la reacción también puede realizarse en MeCN, en presencia de 3 equiv. de LiClO₄.

Procedimiento B: formación de oxazolidinona con CDI

15 Una solución del amino alcohol (1 mmol) y CDI (1-2 equiv.) en THF (2 ml) se calienta a 50 °C hasta la conclusión de la reacción. La mezcla se reparte entre EA (20 ml) y agua (20 ml), la fase org. se lava con salmuera (20 ml), se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

Procedimiento C: protección con Cbz de aminas:

Una mezcla de amina (1 mmol), NaHCO₃ ac. sat. (2 ml) y acetona (2 ml) se trata gota a gota con Cbz-Cl (1,05 equiv.). Después de que cese el desprendimiento de CO₂, la mezcla se reparte entre EA y bicarbonato ac., la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

20 Procedimiento D: Formación de un mesilato:

Una solución del alcohol (4 mmol) en DCM (20 ml) se enfría a 0 °C. Se añaden DIPEA (1,2 equiv.) y MsCl (1,1 equiv.) y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluye con DCM y se lava con agua. La fase org. se seca sobre MgSO₄ y se concentra para dar el mesilato deseado en forma de un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Procedimiento E: Boc desprotección:

La amina protegida con Boc (1 mmol) se disuelve en DCM (5 ml) y se trata con TFA (2 ml). La mezcla se agita a ta durante 1 h, se concentra al vacío y se recoge en DCM/NH₄OH. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Opcionalmente, la reacción se realiza en presencia de Et₃SiH.

Procedimiento F: Retirada de siliéter:

30 Una solución del siliéter (4 mmol) en THF (10 ml) se trató con una solución de TBAF (1 M en THF, 1 equiv.). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h y durante 1-12 h a ta hasta la conclusión completa de la reacción, después de lo cual se añaden agua y EA. La fase ac. se extrae con EA. Las fases org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se cristaliza en éter/EA para proporcionar el alcohol deseado.

35 Procedimiento G: Oxazolidinonas a partir de butiratos de glicidilo y aminas protegidas con Cbz:

40 Una solución de amina protegida con Cbz (10 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento C) en THF (60 ml) se enfría a -78 °C antes de la adición gota a gota de n-BuLi (solución 2,5 M en hexanos, 1,2 equiv.). La mezcla se agita a -78 °C durante 1 h y después se calienta a -15 °C. A esta temperatura se añade butirato de (S o R)-glicidilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a ta durante una noche. Se añade Cs₂CO₃ (punta de una espátula) y la mezcla se calienta a 40 °C hasta la conversión completa. La mezcla se diluyó con EA y se lava con solución sat. de NH₄Cl y agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se concentra a presión reducida y se purifica por CC. Como alternativa, la reacción también puede realizarse usando 3 equiv. de LiOtBu en DMF a ta.

Procedimiento H: Adición de Michael en acrilato

45 Una solución del derivado de quinolinona (3,5 mmol) en MeCN (7 ml) se calienta a reflujo en presencia del derivado de acrilato necesario (1 equiv.) y CsF (0,1 equiv.). La mezcla de reacción se diluye con EA (35 ml) y se extrae con agua (40 ml). La fase orgánica se lava de nuevo con EA y las fases org. combinadas se secan sobre MgSO₄, se evaporan a presión reducida. El residuo se usa como tal en la siguiente etapa.

Procedimiento I: Aminación reductora

50 Una solución de la amina primaria (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en 1:1 de DCE/MeOH (10 ml) se agita a ta durante una noche. Se añade NaBH₄ (2-5 equiv.) y la reacción se deja continuar durante una hora más. La reacción se

diluye con DCM y NH₄OH ac. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

Procedimiento J: Formación de aldehído a partir de éster

5 Una solución del éster (1,46 mmol) en tolueno (22 ml) se enfría a -78 °C y se trata gota a gota con DIBAH (2,6 ml, 4,38 mmol, 3 equiv., solución ~1,7 M en tolueno). La mezcla se agita adicionalmente a esta temperatura durante 2 h y se inactiva mediante la adición gota a gota de sal de Rochelle (solución sat., 4 ml). La mezcla de reacción se deja alcanzar ta. La solución se diluye con EA (20 ml) y se trata con una solución sat. de Rochelle (15 ml). La fase org. se separa y la fase ac. se extrae con EA. Las fases org. combinadas se lavan con una solución sat. de sal de Rochelle (15 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica por CC.

Procedimiento K: Hidrólisis de éster

10 Una solución del éster (304 mg) se agita a 50 °C durante 8 h en una mezcla de HCl 4 N en dioxano (7,5 ml; 2:1). La solución se diluye con EA (20 ml) y agua (20 ml). Las dos fases se separan, la fase ac. se lava con EA (20 ml). Las fases org. combinadas se lavan con salmuera (20 ml) y se secan sobre MgSO₄, se filtran, se concentran a presión reducida y se usan en la siguiente etapa.

Procedimiento L: acoplamiento de amida usando anhídrido propilfosfónico:

15 Una solución de DIPEA (0,124 ml, 0,75 mmol, 3 equiv.), el ácido (0,25 mmol, 1 equiv.) y la amina (70 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se trata gota a gota con T3P (solución de anhídrido Propilfosfónico ~50% en EA, 0,162 ml, 0,275 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h, se diluyó con EA (2 ml) y agua (2 ml), y se filtró. El producto en bruto se tritura en agua, EA/MeOH (1:2) y se filtra. El sólido se lava secuencialmente con DCM/éter (1:1) y éter, y se seca a AV, proporcionando la amida deseada.

20 Procedimiento M: alquilación de una amina.

Una solución de la amina (0,5 mmol), el mesilato o yoduro (0,5 mmol) y DIPEA (1,2 equiv.) en DMSO (3 ml) se calienta a 70 °C durante 24 h. La mezcla se reparte entre EA y agua. La fase org. se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por CC.

Preparación de Ejemplos

25 Preparación de intermedios:

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

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

30 El compuesto del título se preparó a partir de éster bencílico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (3,0 g, 10,5 mmol) y butirato de (S)-glicidilo (1,98 g, 1,2 equiv.) de acuerdo con el procedimiento G. El rendimiento fue 1,09 g (41%; sólido de color beige). 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).

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

35 El compuesto se preparó a partir del intermedio A.i (1 g, 4 mmol) de acuerdo con el procedimiento D. El rendimiento fue 1,26 g (97%; sólido incoloro). El intermedio se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN, m/z): 329,8 [M+H⁺].

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

40 Una solución del intermedio A.ii (1,26 g, 3,8 mmol) en DMF (20 ml) se trató con NaN₃ (0,3 g, 1,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió y se repartió entre éter y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar la azida deseada en forma de un sólido incoloro (0,95 g, rendimiento del 90%). EM (IEN, m/z): 277,1 [M+H⁺].

A.iv. (R)-5-aminometil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

45 Una solución del intermedio A.iii (0,95 g, 3,4 mmol) en EtOH/THF (1:1, 40 ml) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ (0,18 g, 0,1 equiv.) en una atmósfera de 0,1 MPa de H₂ durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar la amina deseada en forma de un sólido incoloro (0,62 g, rendimiento del 72%). RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 6,5, 8,8 Hz, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 251,0 [M+H⁺].

Intermedio B: 6-((R)-5-aminometil-2-oxo-oxalidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

B.i. éster terc-butílico del ácido (R)-3-cloro-2-hidroxi-propil]-carbámico:

Este intermedio (25,6 g, rendimiento 45%) se preparó de acuerdo con la bibliografía (Org. Process Research y Development (2003), 7, 533-546) partiendo de (R)-epiclorohidrina (25 g, 270 mmol).

5 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).

B.ii. éster terc-butílico del ácido (R)-1-oxiranilmetil-carbámico:

Se añadió NaOMe (1,9 g, 34,9 mmol) a una solución del intermedio *B.i* (3,66 g, 17,4 mmol) en MeOH. La mezcla se agitó a ta durante 6 h, se concentró al vacío y se repartió entre agua y éter. La fase orgánica se lavó con una solución sat. de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el epóxido del título en forma de un aceite incoloro (1,38 g, rendimiento del 45%).

10 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 4,71 (a, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 1,42 (s, 9H).

B.iii. éster terc-butílico del ácido [(S)-2-hidroxi-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ylamino)propil]-carbámico:

Este aminoalcohol se sintetizó de acuerdo con el procedimiento A, partiendo del intermedio *B.ii* (0,78 g, 4,5 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (0,68 g, 4,5 mmol). El compuesto se aisló después de CC (hex/EA 2:1, 1:1, 1: 2) en forma de una espuma de color beige (1,08 g, rendimiento del 68%).

15 EM (IEN, m/z): 354,2 [M+H⁺].

B.iv. éster terc-butílico del ácido [(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico:

El compuesto se obtuvo a partir de *B.iii* (1,5 g, 4,2 mmol) y CDI (0,78 g, 1,1 equiv.) de acuerdo con el procedimiento B (para impulsar la reacción a su conclusión, se añadió NaH (1 equiv.) y se continuó agitando de ta durante una noche). El compuesto se purificó por CC (1:2 de hex/EA), dando la oxazolidinona del título (0,61 g, rendimiento del 38%) en forma de una espuma rosa.

20 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,56 (s, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1 H), 3,40 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 1,34 (s, 9 H).

B.v. 6-((R)-5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

EL grupo Boc del intermedio *B.iv* (0,6 g, 1,58 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. La amina del título se aisló en forma de una espuma de color beige (0,37 g, rendimiento del 85%).

30 EM (IEN, m/z): 280,2 [M+H⁺].

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

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

A una solución de *terc*-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano (disponible en el mercado; 10,0 g, 53 mmol) en MeCN (160 ml) se le añadió LiClO₄ (16,9 g, 159 mmol). Se añadió 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (disponible en el mercado; 8,72 g, 53,1 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:25:2 → 1000:100:2), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido (10,24 g, rendimiento 55%).

35 EM (IEN, m/z): 353,3 [M+H⁺].

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

Una solución del intermedio *C.i* (10,24 g, 29 mmol) y CDI (9,71 g, 58,1 mmol) en THF (140 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h; la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre EA y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter para proporcionar el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillento (6,30 g, rendimiento del 57%).

40 EM (IEN, m/z): 379,2 [M+H⁺].

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

Una suspensión del intermedio *C.ii* (6,30 g, 16,6 mmol) en THF (20 ml) se trató con TBAF (1 M en THF, 16,6 ml) a 0 °C. La solución de color amarillo se agitó a 0 °C durante 3 h y después se repartió entre agua y EA. La fase ac. se extrajo con EA (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con EA para dar el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (3,49 g, rendimiento del 79%).

50 EM (IEN, m/z): 265,5 [M+H⁺].

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

Una solución del intermedio C.iii (2,44 g, 9,23 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (3,58 g, 3 equiv.) y Ms-Cl (1,27 g, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (DCM/MeOH 1000:50:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,40 g, rendimiento del 44%).
 5 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). EM (IEN, m/z): 343,2 [M+H⁺].

Intermedio D: 2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido (RS)-metanosulfónico:

10 *Di. (RS)-6-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento A, partiendo de (RS)-terc-butildimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (4 g, 20 mmol, preparado de acuerdo con Heterocycles (1987), 25(1), 329-32) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (4 g, 20 mmol) en 9:1 de EtOH/agua (140 ml). El compuesto se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando un aceite de color pardo (2,2 g, rendimiento del 29%).
 15 EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H⁺].

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

De acuerdo con el procedimiento B, el intermedio del título se obtuvo a partir del intermedio D.i y se aisló en forma de un sólido de color naranja (1,53 g, rendimiento del 65%) después de CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH).
 EM (IEN, m/z): 409,4 [M+H⁺].

20 *D.iii. (RS)-6-[5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento F, partiendo del intermedio D.ii (1,50 g, 3,67 mmol). El residuo se recristalizó en éter/EA, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (730 mg, rendimiento del 68%).
 EM (IEN, m/z): 295,1 [M+H⁺].

25 *Div. 2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido (RS)-metanosulfónico:*

El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento D, partiendo del intermedio D.iii (700 mg, 2,34 mmol). El residuo de color amarillo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (795 mg, rendimiento del 90%).
 EM (IEN, m/z): 373,1 [M+H⁺].

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

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

A una solución de terc-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano (disponible en el mercado; 13,0 g, 69 mmol) en MeCN (220 ml) se le añadió LiClO₄ (22 g, 207 mmol). Se añadió 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (disponible en el mercado; 11,45 g, 64 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por CC (1000:25:2 → 1000:100:2 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el compuesto del título en forma de en forma de una espuma de color pardo pálido (11,16 g, rendimiento del 44%).
 35 EM (IEN, m/z): 353,3 [M+H⁺].

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

Una solución del intermedio E.i (11,16 g, 30 mmol) y CDI (5,57 g, 33 mmol) en THF (130 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h; la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre EA y agua. Un poco de producto cristalizado filtró y se lavó con H₂O y EA para dar 5,21 g de sólido. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH) para dar 2,28 g más en forma de un sólido incoloro (total 7,49 g, rendimiento del 63%).
 40 EM (IEN, m/z): 379,2 [M+H⁺].

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

Una suspensión del intermedio E.ii (11,49 g, 29,1 mmol) en THF (30 ml) se trató con TBAF (1M en THF, 29,1 ml) a 0 °C. La solución de color amarillo se agitó a 0 °C durante 3 h y después se repartió entre agua y EA. Un poco de producto cristalizado se filtró y se lavó con H₂O y EA para dar 6,49 g de sólido. La fase ac. se extrajo con EA (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con EA para dar 1,23 g (total 7,72 g de un sólido de color blanquecino, rendimiento del 95%).
 50 EM (IEN, m/z): 265,5 [M+H⁺].

E.iv. (S)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:

A una solución del intermedio E.iii (3,22 g, 11,5 mmol) y DMAP (1,40 g, 11,5 mmol) en DCM (80 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron TEA (4,6 ml, 33,3 mmol) y una solución de TsCl (2,19 g, 11,5 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después de lo cual, se añadió agua. El sólido resultante se filtró y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (4,19 g, rendimiento del 84%).

5

EM (IEN, m/z): 435,2 [M+H⁺].

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

Una suspensión del intermedio E.iv (4,19 g, 9,64 mmol) y NaI (5,78 g, 38,57 mmol) en acetona (70 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con agua/DCM. Precipitando así el producto deseado en forma de un sólido de color beige pálido (3,40 g; rendimiento del 90%)

10

EM (IEN, m/z): 391,1 [M+H⁺].

Intermedio F: 7-fluoro-6-((S)-5-yodometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*F.i. 6-amino-7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Partiendo de 1,5-difluoro-2,4-dinitro-benceno (5 g) y siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía (Biosci. Biotechnol., Biochem. 1994, 58, 788), la anilina del título se aisló en forma de un sólido de color beige (2 g, rendimiento del 55%).

15

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,28 (s, 1 H), 6,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,31 (s, 2H).

F.ii. 7-fluoro-6-((S)-5-clorometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del intermedio F.i (1 g, 5,05 mmol) y (S)-epiclorohidrina (0,4 ml) y siguiendo los procedimientos A y B, el intermedio del título se aisló en forma de un sólido de color pardo (380 mg, rendimiento del 30%).

20

EM (IEN, m/z): 317,1 [M+H⁺].

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

Una solución sat. del intermedio F.ii (0,38 g, 1,5 mmol) en 2-butanona a reflujo (3 ml) se trató con NaI y se calentó a reflujo (80 °C) durante 2 noches. La mezcla se enfrió a ta, se concentró a presión reducida y digirió con agua, se agitó vigorosamente durante 5 min y se filtró. El producto precipitado se purificó por CC (Hept/EA 1:1, 9:1 de EA/MeOH) para dar 390 mg (rendimiento del 80%) de un sólido de color beige.

25

EM (IEN, m/z): 409,1 [M+H⁺].

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

Una solución de éster bencílico 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 n-BuLi (29,5 ml de una solución 2,36 M en Hex, 1,1 equiv.). 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 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió Cs₂CO₃ (punta de espátula) y la mezcla se calentó a 40 °C hasta la conversión completa. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con NH₄Cl ac. sat. y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (2:1 de Hex/EA, 1:1), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color gris (7,04 g, rendimiento del 62%).

30

35

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).

40

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

Una solución del intermedio G.i (7,0 g, 27,9 mmol) en DCM (140 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (5,70 ml, 1,2 equiv.) y MsCl (2,40 ml, 1,1 equiv.) 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 intermedio del título en forma de un sólido incoloro (9,0 g, rendimiento del 98%).

45

EM (IEN, m/z): 330,3 [M+H⁺].

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

Una mezcla del intermedio G.ii (9,0 g, 27,3 mmol) y NaI (16,4 g, 4 equiv.) 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/EA, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,91 g, rendimiento del 70%).

50

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,68 (m, 1 H),

4,24 (s, 4 H), 4,10 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,72 (dd, J = 9,1, 5,9 Hz, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H). EM (IEN, m/z): 362,2 [M+H⁺].

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

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

Los intermedios del título se prepararon de manera análoga a Kishi y col. Org. Lett. 2005, 7, 3997 (intermedio S2-3), por resolución cinético electrolítica de (RS)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranyl-etoxi)-silano (preparado de acuerdo con J. Org. Chem. 2008, 73, 1093). Se asilaron dos compuestos después de CC (Hept/EA 2:1):

- 10 Compuesto que se eluye en primer lugar: *terc-butil-dimetil-((R)-2-oxiranyl-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).
Compuesto que se eluye en segundo lugar: *(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).

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

- 20 Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (10,68 g, 59,3 mmol; disponible en el mercado) y *terc-butil-dimetil-((R)-2-oxiranyl-etoxi)-silano* (como se ha descrito en H.i., 12,0 g, 59,3 mmol) en 9-1 de EtOH/H₂O (320 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina de partida residual pudo eliminarse mediante la adición de éter/MeOH, seguido de filtración. Las aguas madre que contenían el producto se concentraron a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (18,8 g, rendimiento del 83%) que se usó como tal en la siguiente etapa.
EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H⁺].

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

- 25 Una solución del intermedio H.ii (23,5 g, 49,1 mmol) y CDI (9,57 g, 1,2 equiv.) en THF (250 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida se repartió entre EA y agua. La fase ac. se extrajo una vez más con EA y las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (8,4 g, rendimiento del 42%).
EM (IEN, m/z): 409,3 [M+H⁺].

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

- 35 Una solución del intermedio H.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 equiv.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla se repartió entre agua y EA y la fase ac. se extrajo con EA (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con éter/EA, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,79 g, rendimiento del 79%).
EM (IEN, m/z): 295,5 [M+H⁺].

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

- 40 Una solución del intermedio H.iv (4,7 g, 16,0 mmol) y DIPEA (7,54 ml, 2,9 equiv.) en DCM anhidro (80 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con MsCl (1,50 ml, 1,2 equiv.). 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 (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color blanquecino (5,80 g, rendimiento del 98%).
EM (IEN, m/z): 373,4 [M+H⁺].

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

I.i. (S)-4-(Terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:

- 50 A una solución de *(2S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butano-1,2-diol* (23,9 g, 108 mmol, compuesto que se eluye en segundo lugar de H.i) y DMAP (2,65 g, 0,2 equiv.) en DCM (80 ml), enfriada a 0 °C, se le añadieron TEA (43,8 ml, 2,9 equiv.) y una solución de p-TsCl (20,7 g, 1,1 equiv.) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 h, se vertió en NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (2:1 de Hept/EA), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (31,3 g, rendimiento del 77%).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,02 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

I.ii. Terc-butil-dimetil-((S)-2-oxiranil-etoxi)-silano:

A una solución del intermedio I.i (31,1 g, 83,1 mmol) en THF (350 ml) se le añadió NaOH 2 M (35 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 3 h. La mezcla se recogió en NaOH 1 M (200 ml) y se extrajo con TBME (2 x). Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El aceite resultante se purificó por destilación en un Kugelrohr (aprox. 70 °C a 10⁻⁵ MPa), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (14,7 g, rendimiento del 87%). 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).

I.iii. 6-[(S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (5,03 g, 30,6 mmol; disponible en el mercado) y el intermedio I.ii (6,2 g, 1 equiv.) en 9-1 de EtOH/H₂O (180 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina de partida residual pudo retirarse mediante la adición de éter/MeOH, seguido de filtración. Las aguas madre que contenían el producto se concentraron a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (9,45 g, rendimiento del 84%) que se usó como tal en la siguiente etapa. EM (IEN, m/z): 367,2 [M+H⁺].

I.iv. 6-[(S)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una solución del intermedio I.iii (9,4 g, 25,6 mmol) y CDI (4,99 g, 1,2 equiv.) en THF (100 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre EA y agua. se extrajo una vez más con EA y las fases org. combinadas se lavaron con HCl 0,5 M (2 x) y agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró, los sólidos se retiraron por filtración y los licores madre se concentraron. El sólido resultante se trituró una vez más, los sólidos se retiraron por filtración y el licor madre se concentró. El residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (2,40 g, rendimiento del 24%). EM (IEN, m/z): 393,4 [M+H⁺].

I.v. 6-[(S)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una solución del intermedio I.iv (2,40 g, 6,11 mmol) en THF (12 ml) se trató con TBAF (solución 1 M en THF, 7,33 ml, 1,2 equiv.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla se repartió entre agua y EA y la fase ac. se extrajo con EA (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con agua (3 x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con éter/EA, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,82 g, rendimiento del 48%). EM (IEN, m/z): 279,5 [M+H⁺].

I.vi. 2-[(S)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

Una solución del intermedio I.v (0,82 g, 2,95 mmol) y DIPEA (1,4 ml, 2,9 equiv.) en DCM anhidro (15 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con MsCl (0,28 ml, 1,2 equiv.). 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 trituró con MeOH, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (0,61 g, rendimiento del 58%). EM (IEN, m/z): 357,3 [M+H⁺].

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

Una suspensión del intermedio H.v (3,5 g, 9,4 mmol) y NaI (4,23 g, 3 equiv.) 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/EA (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 EA. 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 éter/EA, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,52 g, rendimiento del 93%). EM (IEN, m/z): 405,0 [M+H⁺].

Intermedio K: 3-[(R)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil éster ácido metanosulfónico*K.i. 6-[(R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-pentilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Una mezcla de terc-butil-dimetil-((R)-3-oxiranil-propoxi)-silano (13 g, 60 mmol, preparado de acuerdo con Org. Lett. 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 volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1:1 de Hept/EA) para dar el intermedio deseado (6,8 g, rendimiento del 28%) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN, m/z): 397,1 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio K.i (6,7 g, 17 mmol) y usando el procedimiento B, el intermedio del título se obtuvo en forma

de un sólido de color naranja (7,8 g, cuant.).
EM (IEN, m/z): 423,4 [M+H⁺].

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

5 Partiendo del intermedio K.ii (7,1 g, 16,8 mmol) y usando el procedimiento F, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (3,1 g, rendimiento del 60%).
EM (IEN, m/z): 309,1 [M+H⁺].

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

10 Partiendo del intermedio K.iii (0,42 g, 1,36 mmol) y usando el procedimiento D, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,4 g, rendimiento del 76%).
EM (IEN, m/z): 387,2 [M+H⁺].

Intermedio L: 2-[(S)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

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

15 Una suspensión de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (24,5 g, 136 mmol; disponible en el mercado), el intermedio L.ii (6,2 g, 1 equiv.) y LiClO₄ (43,4 g, 3 equiv.) en acetonitrilo (400 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se repartió entre EA y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (2:1, 1:1 de Hept/EA) para dar el intermedio deseado en forma de un sólido de color amarillo (20,6 g, rendimiento del 40%) que se usó como tal en la siguiente etapa.
EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H⁺].

20 *L.ii. 6-[(S)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Partiendo del intermedio L.i (20,0 g, 52,2 mmol) y usando el procedimiento B, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (18,2 g, rendimiento del 85%).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,39 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,08 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,01 (m, 2H), 0,90 (m, 9H), 0,07 (d, J = 2,9 Hz, 6H).

25 *L.iii. 6-[(S)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Partiendo del intermedio L.ii (18,0 g, 44 mmol) y usando el procedimiento F, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (7,6 g, rendimiento del 60%).
EM (IEN, m/z): 295,5 [M+H⁺].

L.iv. 2-[(S)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

30 Partiendo del intermedio L.iii (3,0 g, 10,2 mmol) y usando el procedimiento D, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (3,6 g, rendimiento del 96%).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,56 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 6,2, 2,9 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,17 (c, J = 6,4 Hz, 2H).
35 EM (IEN, m/z): 373,3 [M+H⁺].

Intermedio M: 2-[3-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido rac-metanosulfónico:

M.i. Terc-butil éster del ácido (2,3-dihidro-[1,4]dioxo[2,3-c]piridin-7-il)-carbámico:

40 Una suspensión de ácido 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxílico (3,2 g; preparado de acuerdo con el documento WO 03/042210), TEA (3 ml) y DPPA (4,6 ml) en t-BuOH se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre EA y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en éter, proporcionando un sólido de color beige (2,9 g; rendimiento del 65%).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

45 *M.ii. rac-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxo[2,3-c]piridin-7-il)-oxazolidin-2-ona:*

50 Una solución del intermedio M.i (3,3 g) y 2-[2-[(terc-butil)dimetilsilil]oxi]etil]-oxirano (2,65 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/144423) en DMF (40 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de terc-butóxido de litio (2,2 M en THF, 17,8 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar a y se agitó adicionalmente a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se repartió entre EA y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (2:1 a 1:1 de Hex-EA), proporcionando un aceite de color amarillo (2,7 g, rendimiento del 54%).

EM (IEN, m/z): 381,0 [M+H⁺].

M. iii. Rac-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(2-hidroxi-ethyl)-oxazolidin-2-ona:

Una suspensión del intermedio M.ii (2,7 g, 7,3 mmol) en THF (40 ml) se trató con una solución de TBAF (1 M en THF; 7,5 ml) y se agitó adicionalmente a ta durante 2,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EA y NH₄OH ac. al 33%.
5 La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en éter, proporcionando un sólido de color amarillo (1,1 g, rendimiento del 58%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,28 (m, 4H), 3,88 (m, 3H), 2,03 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 267,1 [M+H⁺].

10 **M.iv. 2-[3-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido rac-metanosulfónico:**

Partiendo del intermedio M.iii (1,0 g) y siguiendo el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (1,3 g; rendimiento del 100%).

EM (IEN, m/z): 345,2 [M+H⁺].

15 **Intermedio N: 2-[3-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido rac-metanosulfónico:**

N.i. éster bencilico del ácido (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-carbámico:

Partiendo de 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridin-6-amina (2,7 g; preparada de acuerdo con Chemische Berichte (1990), 123(12), 2453-2454) y siguiendo el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (5,3 g; rendimiento del 100%).
20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,22 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,19 (m, 2H).

N.ii. rac-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

Partiendo del intermedio N.i (3,0 g) y 2-[2-[[terc-butil]dimetilsilil]oxi]etil]-oxirano (2,12 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/144423) y siguiendo el procedimiento A, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (2,9 g; rendimiento del 73%).
25

EM (IEN, m/z): 380,1 [M+H⁺].

N.iii. rac-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-5-(2-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona:

Partiendo del intermedio N.ii (2,8 g) y siguiendo el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g; rendimiento del 56%).
30

EM (IEN, m/z): 266,8 [M+H⁺].

N.iv. 2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido rac-metanosulfónico:

Partiendo del intermedio N.iii (1,0 g) y siguiendo el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (1,24 g; rendimiento del 96%).
35

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,43 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,20 (m, 2H).

Intermedio O: 2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

O.i. (R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-etoxi-fenilamino)-butan-2-ol:

Partiendo de 4-etoxianilina (3,2 ml; disponible en el mercado) y terc-butil-dimetil-((R)-2-oxiranil-etoxi)-silano (5,0 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/144423) y siguiendo el procedimiento A, el compuesto del título se obtuvo después de CC (1:1 de EA/Hept) en forma de un aceite de color pardo (5,22 g; rendimiento del 62%).
40

EM (IEN, m/z): 340,2 [M+H⁺].

O.ii. (R)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona:

Partiendo del intermedio O.i (5,2 g) y siguiendo el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (4,3 g; rendimiento del 76,5%).
45

EM (IEN, m/z): 366,1 [M+H⁺].

O.iii. (R)-3-(4-etoxi-fenil)-5-(2-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona:

Partiendo del intermedio O.ii (4,3 g) y siguiendo el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (1,53 g; 52%).

EM (IEN, m/z): 251,9 [M+H⁺].

O.iv. 2-[(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo del intermedio O.iii (1,5 g) y siguiendo el procedimiento D (usando, sin embargo, 1,5 equiv. de Ms_2O en lugar de 1,1 equiv. de MsCl), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,89 g; rendimiento del 96%).

5 EM (IEN, m/z): 330,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación de compuestos finales:

Ejemplo 1: 6-((R)-5-[[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

1.i. Éster etílico del ácido 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propiónico:

10 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H, partiendo de 7-metoxi-2(1H)-quinolinona (614 mg, 3,5 mmol) y acrilato de etilo (0,4 ml). El aceite de color pardo en bruto (0,96 g; rendimiento del 100%) se usó como tal en la siguiente etapa.

15 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 7,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,03 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), EM (IEN, m/z): 276,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

1.ii. 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propionaldehído:

El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento J, partiendo del intermedio 1.i (402 mg, 1,46 mmol) y DIBAH (2,6 ml, 4,38 mmol, 3 equiv., solución ~1,7 M en tolueno). El producto en bruto se purificó por CC (1:1 de Hept/EA, a EA que contenía 1% de NH_4OH), proporcionando 104 mg de un aceite de color naranja (rendimiento del 31%).

20 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 9,72 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,78 (td, J = 7,0, 1,8 Hz, 2H). EM (IEN, m/z): 232,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

1.iii. 6-((R)-5-[[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

25 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I, partiendo del intermedio 1.ii (60 mg, 0,26 mmol) y el intermedio B (73 mg, 0,26 mmol). El producto se purificó por CC (9:1 a 4:1 de EA/MeOH que contenía 1% de NH_4OH), proporcionando 24 mg (rendimiento del 19%) de una espuma incolora.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 10,53 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 1,2, 0,6 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,39 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 1,75 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 495,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

30 **Ejemplo 2: 6-((R)-5-[[3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

2.i. éster etílico del ácido 3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propiónico:

35 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H, partiendo de 7-bromoquinolin-2(1H)-ona (disponible en el mercado; 561 mg, 2,5 mmol) y acrilato de etilo (0,27 ml, 2,5 mmol, 1 equiv.). El aceite de color naranja en bruto (0,76 g; rendimiento del 94%) se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 7,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,03 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EM (IEN, m/z): 326,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

2.ii 3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propionaldehído:

40 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento J, partiendo del intermedio 2.i (444 mg, 1,37 mmol). El producto en bruto se purificó por CC (2:1 a 1:1 de Hept/EA, a EA que contenía NH_4OH al 1%), proporcionando un sólido de color naranja (178 mg, rendimiento del 46%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 9,71 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,61 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,76 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 280,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

45 2.iii. 6-((R)-5-[[3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I, partiendo del intermedio 2.ii (100 mg, 0,357 mmol) y el intermedio B (100 mg, 0,357 mmol). El producto en bruto se purificó por CC (9:1 de EA/MeOH, a 4:1 que contenía NH_4OH al 1%), proporcionando un sólido incoloro. (50 mg, rendimiento del 26%).

50 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 10,53 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,83 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,73

(m, 2H). EM (IEN, m/z): 545,1 [M+H⁺].

Ejemplo 3: 1-(3-[[[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-propil]-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:

5 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento 1, partiendo del intermedio 1.ii y la amina intermedia A. El producto en bruto se purificó por CC (9:1 de EA/MeOH, que contenía NH₄OH al 1%), proporcionando una espuma incolora (680 mg, rendimiento del 72%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,39 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,23 (m, 6H), 4,02 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,74 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 465,9 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 4: 7-bromo-1-(3-[[[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-propil]-1H-quinolin-2-ona:**

El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I, partiendo del intermedio 2.ii (0,357 mmol) y la amina intermedia A. El producto en bruto se purificó por CC (9:1 de EA/MeOH que contenía NH₄OH al 1%), proporcionando una espuma incolora (104 mg, rendimiento del 57%).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,89 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,22 (m, 6H), 4,04 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,73 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 516,0 [M+H⁺].

20 **Ejemplo 5: (RS)-6-(5-{2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-azetidín-1-il]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

5.i. Éster terc-butílico del ácido 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-azetidín-1-carboxílico:

25 Una mezcla de 7-metoxi-2(1H)-quinolinona (disponible en el mercado; 290 mg; 1,65 mmol) y 3-yodo-1-azetidín-carboxilato de terc-butilo (disponible en el mercado; 391 mg; 1,38 mmol) y Cs₂CO₃ (613 mg; 1,88 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EA. Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a presión reducida y se purificaron por CC (1:1 de Hept/EA), proporcionando un aceite de color amarillo pálido (271 mg, rendimiento del 65%). EM (IEN, m/z): 331,3 [M+H⁺].

5.ii. 1-azetidín-3-il-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:

30 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento E, partiendo del intermedio 5.i. El producto en bruto se purificó por CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando un aceite incoloro (137 mg, rendimiento del 73%).

EM (IEN, m/z): 231,4 [M+H⁺].

5.iii (RS)-6-(5-{2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-azetidín-1-il]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

35 Una solución del intermedio 5.ii (68 mg; 0,3 mmol) y el intermedio D (110 mg; 1 equiv.) y DIPEA (56 ml; 1,1 equiv.) en DMSO (1 ml) se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EA y la fase ac. se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC, proporcionando 30 mg (rendimiento del 20%) de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95-3,58 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 2,17 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 506,9 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 6: 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-N-[[[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:**

6.i. éster etílico del ácido 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-propiónico:

45 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo de 7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (disponible en el mercado; 617 mg, 3,5 mmol) y acrilato de etilo (0,4 ml, 3,5 mmol, 1 equiv.). El aceite en bruto se purificó por CC (EA), proporcionando 644 mg (rendimiento del 67%) de un aceite de color pardo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,03 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H). EM (IEN, m/z): 277,2 [M+H⁺].

50 *6.ii. ácido 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-propiónico:*

El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento K, partiendo del intermedio 6.i. El filtrado en bruto se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido de color naranja (267 mg, rendimiento del 98%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,41 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,41 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 2,60 (m, 2 H). EM (IEN, m/z): 249,4 [M+H⁺].

6.iii. 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:

5 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento L, partiendo del intermedio 6.ii (63 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) y el intermedio B (70 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.). El rendimiento fue 25 mg (20%; sólido de color naranja)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,55 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,01 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,51 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 509,9 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 7: N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propionamida:**

7.i. N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:

15 Una solución del intermedio A (1 g, 4 mmol) en DCM (19 ml) se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con TEA (0,62 ml, 4,4 mmol, 1,1 equiv.) y una solución de cloruro de acrilóilo (0,33 ml, 4 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 12 h. La solución se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con HCl diluido y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por CC (EA, 19:1 de EA/MeOH que contenía 1% de NH₄OH), proporcionando 1,033 g (rendimiento del 85%) de una espuma incolora.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,45 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,60 (dd, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,05 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

7.ii. N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propionamida:

25 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H, partiendo del intermedio 7.i (183 mg, 0,6 mmol, 1,05 equiv.) y 7-metoxi-2(1H)-quinolinona (100 mg, 0,57 mmol). El producto en bruto se purificó por CC (9:1 de EA/MeOH que contenía 1% de NH₄OH), proporcionando 47 mg de una espuma incolora (rendimiento del 17%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,39 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 6,39 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,49 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 480,3[M+H⁺].

30 **Ejemplo 8: 3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-N-[(R)3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:**

8.i. ácido 3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propiónico:

35 El compuesto (sólido incoloro; 166 mg, rendimiento del 91%) se obtuvo de acuerdo con el procedimiento K, partiendo del intermedio 2.i (200 mg, 0,62 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 296,4 [M+H⁺].

8.ii. 3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:

40 El compuesto (sólido incoloro; 82 mg, rendimiento del 62%) se obtuvo de acuerdo con el procedimiento L, partiendo del intermedio 8.i (75 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) y el intermedio A (63 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,39 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,60 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,45 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 528,3 [M+H⁺].

45 **Ejemplo 9: 3-(7-bromo-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:**

El compuesto (sólido incoloro; 43 mg, rendimiento del 31%) se obtuvo de acuerdo con el procedimiento L, partiendo del intermedio 8.i (1 equiv.) y el intermedio B (1 equiv.).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,37 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,49 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 559,1 [M+H⁺].

Ejemplo 10: N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-

2H-quinoxalin-1-il)-propionamida:

El compuesto (sólido de color naranja; 57 mg, rendimiento del 47%) se obtuvo de acuerdo con el procedimiento L, partiendo del intermedio 6.ii (1 equiv.) y el intermedio A (1 equiv.).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,39 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,53 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 481,2 [M+H⁺].

Ejemplo 11: 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-N-[(R)2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:*11.i. ácido 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propiónico:*

10 El compuesto (sólido de color amarillo; 0,319 g, rendimiento del 88%) se obtuvo de acuerdo con el procedimiento K, partiendo del intermedio 1.i. (0,402 g, 1,46 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,37 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,55 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 248,2 [M+H⁺].

11.ii. 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:

15 El compuesto (sólido incoloro; 63 mg, rendimiento del 50%) se obtuvo de acuerdo con el procedimiento L, partiendo de los intermedios B y 11.i.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,55 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,68 (m, J = 5,0, 5,0, 2,9, 0,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,01 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 1H), 3,42 (m, 4H), 2,50 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 509,0 [M+H⁺].

Ejemplo 12: (RS)-2-amino-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-propionamida:*12.i. Éster metílico del ácido (RS)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-propiónico:*

25 El compuesto (sólido de color amarillo; 370 mg, rendimiento del 20%) se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H, partiendo de 7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2006/134378) y éster metílico de N-(terc-butoxicarbonil)deshidroalanina.

EM (IEN, m/z): 378,2 [M+H⁺].

12.ii. Ácido (RS)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-propiónico:

30 Una solución del intermedio 12.i (370 mg, 0,98 mmol) en THF/H₂O (5:1; 6 ml) se trató con LiOH (83 mg, 2 mmol, 2 equiv.) y se agitó adicionalmente a ta durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se acidificó a pH 3 con HCl. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y éter, proporcionando, después de secado, 231 mg (rendimiento del 65%) de un sólido de color rosa.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 13,01 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,49 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,13 (s, 9H). EM (IEN, m/z): 364,3 [M+H⁺].

12.iii. éster terc-butílico del ácido (RS)-[1-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbamoil]-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-etil]-carbámico:

40 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento L, partiendo del intermedio 12.ii (102 mg, 0,28 mmol, 1 equiv.) y el intermedio A (71 mg, 0,28 mmol, 1 equiv.). El producto en bruto se purificó por CC (EA), proporcionando 149 mg (rendimiento del 89%) de un sólido de color amarillo.

EM (IEN, m/z): 596,2 [M+H⁺].

12.iv. (RS)-2-amino-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-propionamida

45 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento E, partiendo del intermedio 12.iii (148 mg, 0,25 mmol). El producto en bruto se purificó por CC (19:1 a 9:1 a 4:1 de EA/MeOH que contenía 1% de NH₄OH), proporcionando 84 mg (rendimiento del 68%) de un sólido de color naranja.

EM (IEN, m/z): 496,4 [M+H⁺].

Ejemplo 13: clorhidrato de 6-((R)-5-(((R)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*13.i. Éster terc-butílico del ácido [(R)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propil]-carbámico:*

50 Una solución de 7-metoxi-2(1H)-quinolinona (875 mg) y [(2R)-3-cloro-2-hidroxi-propil]carbamato de terc-butilo (1,2

equiv.) en DMF (1 ml) se trató con Cs₂CO₃ (1,63 g, 1 equiv.) y se calentó a 75 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se repartió entre EA y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (2:1 de EA/Hept, EA), proporcionando el intermedio del título (compuesto que se eluye en segundo lugar) en forma de una espuma amarillenta (808 mg, rendimiento del 46%).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,55 (a, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 1,45 (m, 9H). EM (IEN, m/z): 349,1 [M+H⁺].

13.ii. 1-((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:

10 El compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento E, partiendo del intermedio 13.i (800 mg). El producto en bruto se purificó por CC (9:1 de DCM/MeOH que contenía 0,5% de NH₄OH), proporcionando 272 mg (rendimiento del 48%) de un sólido amarillento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,91 (a, 1H), 4,36 (dd, J = 13,8, 5,9 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,8, 6,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,51 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 249,4 [M+H⁺].

15 13.iii. clorhidrato de 6-((R)-5-(((R)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

20 Una solución del intermedio 13.ii (124 mg; 0,5 mmol), intermedio C (171 mg; 0,5 mmol) y DIPEA (1,2 equiv.) en DMSO (3 ml) se calentó a 70 °C durante 24 h. La mezcla se repartió entre EA y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (9:1 de EA/MeOH que contenía 1% de NH₄OH), proporcionando 60 mg (rendimiento del 24%) de una goma (base libre). Este material se disolvió en MeOH (0,5 ml) y DCM (0,5 ml), se trató con 0,25 ml de HCl 0,5 M en MeOH y se precipitó mediante la adición de 2 ml de éter. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, proporcionando 25 mg rendimiento del (9%) del clorhidrato del título en forma de un sólido incoloro.
EM (IEN, m/z): 495,1 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 14: clorhidrato de 6-((R)-5-(((R)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

Esta sal se preparó de una manera análoga al Ejemplo 13, etapa 13.iii, partiendo del intermedio E (210 mg; 0,54 mmol) y el intermedio 13.ii (124 mg; 0,5 mmol). Se obtuvieron 85 mg (rendimiento del 31%) de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,52 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,63 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 511,2 [M+H⁺].

Ejemplo 15: 6-((R)-5-(((S)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

35 El compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 13, etapas 13.i a 13.iii, partiendo de [(2S)-3-cloro-2-hidroxi-propil] carbamato de *terc*-butilo (disponible en el mercado), intermedio E, reemplazando, sin embargo, el intermedio C en la etapa final y sin disolución de la base libre ni realización de tratamiento con HCl al final de dicha etapa. Se obtuvo una espuma amarillenta (105 mg, rendimiento del 41%).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,52 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,63 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 511,2 [M+H⁺].

Ejemplo 16: 7-fluoro-6-((R)-5-1-(((S)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-propilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

45 El compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo 13, etapas 13.i a 13.iii, usando el intermedio F para la etapa final y sin disolución de la base libre ni realización de tratamiento con HCl al final de dicha etapa. Se obtuvo una espuma de color beige (10 mg, rendimiento del 23%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 3,8, 2,1 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 14,6, 8,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 14,6, 4,1 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 3,43 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 13,5, 3,2 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 12,3, 4,7 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 529,3 [M+H⁺].

50 **Ejemplo 17: 6-metoxi-4-(3-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**

17.i. éster *terc*-butílico del ácido [3-(6-metoxi-3-nitro-piridin-2-ilamino)-propil]-carbámico:

55 Una mezcla de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (5,9 g; disponible en el mercado), N-(*terc*-butoxicarbonil)-1,3-propanodiamina (4,48 g; disponible en el mercado) y K₂CO₃ (3,55 g) en MeCN (90 ml) y DMF (25 ml) se calentó a 40 °C durante 30 min.

La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en EA, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y se evaporó a presión reducida, proporcionando 8,1 g (rendimiento del 96%) de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
EM (IEN, m/z): 327,4 [M+H⁺].

5 **17.ii. Éster terc-butil del ácido [3-(3-amino-6-metoxi-piridin-2-ilamino)-propil]-carbámico:**

Una solución del intermedio 17.i (8,1 g) en EtOH (170 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%/C (2,6 g). Después de 4 h, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida, proporcionando 7,37 g (rendimiento del 100%) de un aceite de color pardo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
EM (IEN, m/z): 297,4 [M+H⁺].

10 **17.iii. Éster etílico del ácido [2-(3-terc-butoxicarbonilamino-propilamino)-6-metoxi-piridin-3-ilamino]-acético:**

Una solución del intermedio 17.ii (7,37 g) y bromoacetato de etilo (2,75 ml) en MeCN (130 ml) y DMF (65 ml) se agitó durante una noche a ta en presencia de K₂CO₃ (6,87 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en EA/MeOH (19:1; 200 ml), se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se purificó por CC (Hept/EA, 2:1 a 1:1), proporcionando 5,69 g (rendimiento del 60%) de un aceite de color negro.
EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H⁺].

17.iv. Éster terc-butílico del ácido [3-(6-metoxi-3-oxo-3H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il)-propil]-carbámico:

Una solución del intermedio 17.iii (5,69 g) en tolueno (350 ml) que contenía AcOH (1 ml) se calentó a reflujo durante un día. La solución resultante se diluyó con DCM (300 ml), se trató con MnO₂ (24 g) y se agitó adicionalmente durante una noche. La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por CC (2:1 a 1:2 de Hept/EA), proporcionando un aceite de color pardo (4,02 g; rendimiento del 81%).
EM (IEN, m/z): 335,1 [M+H⁺].

17.v. 4-(3-amino-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

El intermedio 17.iv (1,7 g) se desprotegió de acuerdo con el procedimiento E para dar la amina deseada en forma de un sólido de color pardo (rendimiento del 85%).
EM (IEN, m/z): 235,1 [M+H⁺].

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

Partiendo de la amina 17.v (169 mg) y el intermedio E (294 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color naranja claro (57 mg; rendimiento del 16%).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,53 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,34 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,83 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 497,4 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 18: 4-(3-[[[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-propil]-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona**

Partiendo de la amina 17.v (169 mg) y el intermedio G (272 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (126 mg; rendimiento del 39%). EM (IEN, m/z): 468,1 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 19: 6-metoxi-4-(3-[[[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-propil]-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona**

Partiendo de la amina 17.v (157 mg) y el intermedio C (239 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (30 mg; rendimiento del 9%).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,69 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,30 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 481,3 [M+H⁺].

Ejemplo 20: 6-metoxi-4-(2-[2-[[[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino]-etil]-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

20.i. éster terc-butílico del ácido [2-(6-metoxi-3-nitro-piridin-2-ilamino)-etil]-carbámico:

Partiendo de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (5,0 g; disponible en el mercado) y N-Boc-etilendiamina (4,15 ml; disponible en el mercado), y procediendo de manera análoga al Ejemplo 17, etapa 17.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (4,79 g; rendimiento del 59%).
EM (IEN, m/z): 313,3 [M+H⁺].

20.ii. éster terc-butílico del ácido [2-(3-amino-6-metoxi-piridin-2-ilamino)-etil]-carbámico:

Partiendo del intermedio 20.i (4,78 g) y procediendo de manera análoga al Ejemplo 17, etapa 17.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color azul grisáceo (4,21 g; rendimiento del 97%).
EM (IEN, m/z): 283,3 [M+H⁺].

5 *20.iii. éster etílico del ácido [2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-6-metoxi-piridin-3-ilamino]-acético:*

Partiendo del intermedio 20.ii (4,17 g) y bromoacetato de etilo (1,64 ml) y procediendo de una manera análoga al Ejemplo 17, etapa 17.iii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (3,85 g; rendimiento del 70%).
EM (IEN, m/z): 369,3 [M+H⁺].

10 *20.iv. éster terc-butílico del ácido [2-(6-metoxi-3-oxo-3H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il)-etil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio 20.iii (3,83 g) y procediendo de manera análoga al Ejemplo 17, etapa 17.iv, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (2,50 g; rendimiento del 75%).
EM (IEN, m/z): 321,3 [M+H⁺].

*20.v. 4-(2-amino-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:*15 **Partiendo del intermedio 20.iv (2,49 g) y procediendo de manera análoga al Ejemplo 17, etapa 17.v, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (760 mg; rendimiento del 44%).**
EM (IEN, m/z): 221,1 [M+H⁺].*20.vi. 6-metoxi-4-(2-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-etil)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:*20 **Partiendo del intermedio 20.v (275 mg) y el intermedio H (465 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (122 mg; rendimiento del 19%).**
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,82 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 497,4 [M+H⁺].25 **Ejemplo 21: 6-metoxi-4-(2-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-etil)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio 20.v (275 mg) y el intermedio H (534 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color pardo (24 mg; rendimiento del 4%).
EM (IEN, m/z): 481,4 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 22: 6-metoxi-4-(1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-azetidín-3-il)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:***22.i. 4-azetidín-3-il-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:*35 **Partiendo de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (7,7 g; disponible en el mercado) y 3-amino-1-Boc-azetidina (6,9 g, disponible en el mercado) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 17, etapas 17.i a 17.v, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1 g; rendimiento del 10% en 5 etapas).**
EM (IEN, m/z): 233,1 [M+H⁺].*22.ii. 6-metoxi-4-(1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-azetidín-3-il)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:*40 **Partiendo del intermedio 22.i (100 mg) y el intermedio J (175 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (70 mg; rendimiento del 31%).**
EM (IEN, m/z): 509,2 [M+H⁺].**Ejemplo 23: 6-metoxi-4-(1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-azetidín-3-il)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**45 **Partiendo del intermedio 22.i (100 mg) y el intermedio K (167 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (16 mg; rendimiento del 7%).**
EM (IEN, m/z): 523,2 [M+H⁺].**Ejemplo 24: 6-metoxi-4-(1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-azetidín-3-il)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio 22.i (100 mg) y el intermedio L (161 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del

título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (27 mg; rendimiento del 12%)
EM (IEN, m/z): 509,2 [M+H⁺].

Ejemplo 25: 4-((R)-2-hidroxi-3-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

5 25.i. éster *terc*-butílico del ácido [(S)-2-hidroxi-3-(6-metoxi-3-nitro-piridin-2-ilamino)-propil]-carbámico:

Partiendo de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (5,4 g; disponible en el mercado) y éster *terc*-butílico del ácido ((S)-3-amino-2-hidroxi-propil)-carbámico (5,3 g, 1 equiv.; preparado de acuerdo con Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 1195) y procediendo de manera análoga al Ejemplo 17, etapa 17.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (8,20 g; rendimiento del 86%).

10 EM (IEN, m/z): 343,2 [M+H⁺].

25.ii. éster *terc*-butílico del ácido [(S)-3-(3-amino-6-metoxi-piridin-2-ilamino)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-carbámico:

Una solución del intermedio 25.i (8,0 g) en EtOH (200 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%/C (2,5 g). Después de 3 h, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. A una solución del aceite resultante (6,8 g) e imidazol (2,96 g) en THF (55 ml) se le añadió gota a gota una solución de TBDMSCI (6,56 g, 2 equiv.) en THF (50 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite oscuro (10,0 g, cuant.) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.
EM (IEN, m/z): 427,1 [M+H⁺].

15

20 25.iii. éster *etil*ico del ácido {2-[(S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propilamino]-6-metoxi-piridin-3-ilamino}-acético:

Una solución del intermedio 25.ii (9,26 g) y bromoacetato de etilo (2,40 ml) en MeCN (110 ml) y DMF (50 ml) se agitó durante una noche a ta en presencia de K₂CO₃ (6,00 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en EA (200 ml), se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se purificó por CC (Hept/EA, 2:1 a 1:1), proporcionando 9,60 g (rendimiento del 86%) de un aceite de color azul oscuro.

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,92 (m, 1H), 5,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,40-3,05 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,28 (m, 5H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

30 25.iv éster *terc*-butílico del ácido [(R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(6-metoxi-3-oxo-3H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il)-propil]-carbámico:

Una solución del intermedio 25.iii (9,60 g) en tolueno (360 ml) que contenía AcOH (2,1 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La solución resultante se concentró y se diluyó con DCM (200 ml), se trató con MnO₂ (20 g) y se agitó adicionalmente a ta durante 5 h. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por CC (1:1 de Hept/EA), proporcionando un aceite amarillento (5,30 g; rendimiento del 47%). EM (IEN, m/z): 465,2 [M+H⁺].

35 25.v. 4-[(R)-3-amino-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

El intermedio 25.iv (1,0 g) se desprotegió de acuerdo con el Procedimiento E para dar la amina deseada en forma de un aceite de color pardo (cuant.).
EM (IEN, m/z): 365,0 [M+H⁺].

40 25.vi. 4-((R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

Partiendo del intermedio 25.v (270 mg) y el intermedio E (289 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color beige (57 mg; rendimiento del 16%).
EM (IEN, m/z): 627,1 [M+H⁺].

45 25.vii. 4-((R)-2-hidroxi-3-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

Partiendo del intermedio 25.vi (180 mg) y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (70 mg, rendimiento del 48%).
EM (IEN, m/z): 513,3 [M+H⁺].

50 **Ejemplo 26: 4-((R)-3-(((R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-2-hidroxi-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona**

26.i. 4-((R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(((R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

Partiendo del intermedio 25.i (270 mg) y el intermedio G (267 mg) y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color beige (220 mg; rendimiento del 50%).
EM (IEN, m/z): 598,2 [M+H⁺].

5 **26.ii. 4-((R)-3-(((R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-2-hidroxi-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio 26.i (200 mg) y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, rendimiento del 37%).
EM (IEN, m/z): 484,1 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 27: 4-((R)-2-hidroxi-3-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**

27.i. 4-((R)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

15 Partiendo del intermedio 25.i (240 mg) y el intermedio C (225 mg), y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de una resina de color amarillo (130 mg; rendimiento del 32%).
EM (IEN, m/z): 611,2 [M+H⁺].

27.ii. 4-((R)-2-hidroxi-3-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

20 Partiendo del intermedio 27.i (110 mg) y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, rendimiento del 74%).
EM (IEN, m/z): 497,3 [M+H⁺].

Ejemplo 28: 1-(3-(((R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona:

25 Una solución del compuesto del Ejemplo 3 en MeOH/AcOH (1:1, 3 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (59 mg) a 40 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, el catalizador se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con MeOH y MeOH/DCM. Los filtrados combinados se concentraron. Se añadieron agua y NH₄OH, y la mezcla se extrajo con 9: 1 de DCM/MeOH. Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de una resina incolora (22 mg, rendimiento del 84%).
EM (IEN, m/z): 468,0 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 29: 4-(3-(((R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**

Partiendo de (5S)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(yodometil)-2-oxazolidinona (107 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034) y el intermedio 17.v (75 mg) y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de una resina de color amarillo pálido (35 mg; rendimiento del 25%).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,49 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,85 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,75 (td, J = 6,7, 3,2 Hz, 2H), 2,21 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,73 (s, 1H). EM (IEN, m/z): 442,1 [M+H⁺].

Ejemplo 30: 6-metoxi-4-(1-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-azetidín-3-il)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

40 Partiendo de 6-[(5S)-5-(yodometil)-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (337 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034) y el intermedio 22.i (200 mg), y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo claro (130 mg; rendimiento del 30%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,55 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,08 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,74 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 459,1 [M+H⁺].

45 **Ejemplo 31: rac-4-(2-(2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio M (100 mg) y el intermedio 20.v (63,8 mg), y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo después de CC (19:1 a 9:1 de DCM/MeOH) en forma de una espuma de color beige (42 g; rendimiento del 31%).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,10 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,37 (m, 6H), 4,25 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 468,9 [M+H⁺].

Ejemplo 32: rac-4-(2-(2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-

etilamino)-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

Partiendo de Intermedio N (100 mg) y el intermedio 20.v (63,9 mg), y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (44 mg; rendimiento del 32%).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,16 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,88 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 452,0 [M+H⁺].

Ejemplo 33: rac-6-(5-{2-[2-(6-metoxi-3-oxo-3H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il)-etilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**33.i. 6-bromo-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

10 Una suspensión de 6-bromo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (2,0 g; preparada de acuerdo con el documento WO 01/30782) en DMF (40 ml) se trató con cloruro de 4-metoxibencilo (1,18 ml) y Cs₂CO₃ (8,5 g), y se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre EA y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con Hept, proporcionando un sólido de color beige (2,8 g, rendimiento del 92%).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

33.ii. rac-1-azido-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-2-ol:

20 Una solución de 2-[2-[[((terc-butil)dimetilsilil)oxi]etil]-oxirano (5,0 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/144423) en MeOH (150 ml) se hizo reaccionar con NaN₃ (3,95 g) y NH₄Cl (2,37 g). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 80 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre EA y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color amarillo (4,9 g, rendimiento del 81%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,01 (m, 1H), 3,87 (m, 2 H), 3,30 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 0,90 (m, 9 H), (m, 6 H).

33.iii. rac-1-amino-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-2-ol:

25 Una solución del intermedio 33.ii (4,85 g) en THF (100 ml) se hidrogenó durante 3 h sobre Pd al 10%/C (1,0 g). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color amarillo (4,1 g, rendimiento del 94,5%). EM (IEN, m/z): 219,8 [M+H⁺].

33.iv. rac-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazolidin-2-ona:

30 Partiendo del intermedio 33.iii (4,0 g) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (3,3 g; rendimiento del 73,8%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,22 (a, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,33 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 0,89 (m, 9H), 0,07 (m, 6H).

33.v. rac-6-[5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

35 Los intermedios 33.iv (1,97 g) y 33.i (2,8 g), CuI (305 mg) y K₂CO₃ (2,2 g) se pusieron en un matraz de fondo redondo y el matraz se lavó abundantemente con argón. Se añadieron trans-1,2-diaminociclohexano (1,2 ml) y dioxano (60 ml) a la mezcla y el matraz de reacción se enjuagó de nuevo con argón. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 días y se repartió entre EA y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por CC (19:1 de DCM/MeOH), proporcionando, después de cristalización en Hept, un sólido incoloro (1,7 g, rendimiento del 41%).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

33.vi. rac-6-[5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3-ona:

45 Partiendo del intermedio 33.v (1,7 g) y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo después de la purificación por CC (EA, después 9:1 de EA/MeOH) en forma de un aceite de color amarillo (1,4 g; rendimiento del 100%).

EM (IEN, m/z): 400,0 [M+H⁺].

33.vii. 2-[3-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-6-il]-2-oxo- oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido rac-metanosulfónico:

50 Partiendo del intermedio 33.vi (1,32 g) y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (1,3 g; rendimiento del 82,5%).

EM (IEN, m/z): 477,8 [M+H⁺].

33.viii. rac-4-(4-metoxi-bencil)-6-(5-[2-[2-(6-metoxi-3-oxo-3H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il)-etilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-

3-ii)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

Partiendo de los intermedios 33.vii (433 mg) y 20.v (200 mg) y siguiendo el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo después de la purificación por CC (19:1 DCM/MeOH), en forma de un aceite de color naranja (200 mg, rendimiento del 36%).

5 EM (IEN, m/z): 602,1 [M+H⁺].

33.ix. rac-6-(5-{2-[2-(6-metoxi-3-oxo-3H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il)-etilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

10 Una solución del intermedio 33.viii (200 mg) en TFA (5 ml) se calentó a 70 °C durante 5 días. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NH₄OH ac. al 33%. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por CC (19:1 de DCM/MeOH) y se cristalizó en éter/EA, proporcionando un sólido oxidado (62 mg, rendimiento del 39%).

EM (IEN, m/z): 482,1 [M+H⁺].

Ejemplo 34: 4-(1-{2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil}-azetidín-3-il)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

15 Partiendo del intermedio 22.i (74,5 mg) y el intermedio O (105,6 mg), y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo después de la purificación por CC (1000:50:4 a 1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH) en forma de una espuma de color amarillo (20 mg; rendimiento del 14%).

EM (IEN, m/z): 466,1 [M+H⁺].

Ejemplo 35: 6-metoxi-2-metil-4-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-propil)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

20 **35.i. [3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-6-metoxi-3-nitro-piridin-2-il)-amina:**

25 Una solución de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (disponible en el mercado; 5,77 g) y aminopropanol (2,25 g) en MeCN/DMF (10:3, 130 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h, en presencia de K₂CO₃ (4,16 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y éter. La fase org. se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El 3-(6-metoxi-3-nitro-piridin-2-ilamino)-propan-1-ol en bruto se disolvió en THF (5 ml) y se añadió gota a gota a una solución de TBDMSCI (9,5 g) e imidazol (4,5 g) en THF (100 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a ta y se repartió entre agua y éter. La fase org. se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por CC (1:9 a 1:4 de EA/Hept), proporcionando un sólido de color amarillo (9,45 g, rendimiento del 92%).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,76 (m, 1H), 8,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 0,90 (m, 9H), 0,07 (m, 6H),

35.ii. N2-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-6-metoxi-piridin-2,3-diamina:

35 Una solución del intermedio 35.i en MeOH/THF (300 ml; 1:1) se hidrogenó sobre Pd al 10%/C (733 mg) durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite sensible al aire de color violeta (8,37 g, rendimiento del 97%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 0,91 (m, 9H), 0,07 (m, 6H).

35.iii. 4-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-6-metoxi-1,4-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-2,3-diona:

40 Una solución del intermedio 35.ii (0,5 g), piruvato de etilo (0,37 ml) EtOH (12 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por CC (9:1 a 2:1 de Hept/EA), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color gris oscuro (222 mg, rendimiento del 38%).

EM (IEN, m/z): 364,1 [M+H⁺].

35.iv. 4-(3-hidroxi-propil)-6-metoxi-2-metil-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

45 Partiendo del intermedio 35.iii (218 mg) y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (EA), en forma de un sólido de color negro (152 mg; rendimiento del 100%).

EM (IEN, m/z): 250,1 [M+H⁺].

35.v. 3-(6-metoxi-2-metil-3-oxo-3H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il)-propionaldehído:

50 Una solución del intermedio 35.iv (149 mg) y DIPEA (0,6 ml) en DCM (4 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de complejo Pir.SO₃ (7,6 g) en DMSO (29 ml). La reacción se agitó adicionalmente a esta temperatura durante 2,5 h y se detuvo con agua (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases org. combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto se usó como tal en la siguiente etapa. EM (IEN, m/z): 248,3 [M+H⁺].

35.vi. 6-metoxi-2-metil-4-(3-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

5 Partiendo del intermedio 35.v (74 mg) y el intermedio B (83,8 mg), y usando el procedimiento I, el compuesto del título se obtuvo, después de CC (EA, después 19:1 a 9:1 de DCM/MeOH), en forma de una espuma de color beige (34 mg; rendimiento del 22%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,53 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,83 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 511,0 [M+H⁺].

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

10 Procedimientos experimentales:

Se determinaron las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM; mg/l) en un medio Mueller-Hinton ajustado catiónicamente mediante un procedimiento de microdilución, siguiendo la descripción dada en "Procedures for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7^a Ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Documento M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos, 2006.

15 Resultados:

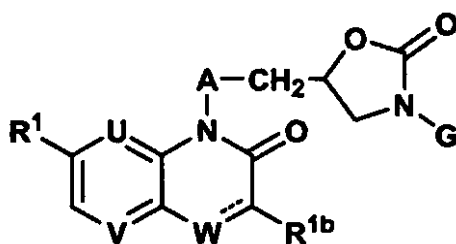
Todos los compuestos de Ejemplo se ensayaron frente a varias bacterias Gram positivas y Gram negativas, tales como *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *A. baumani*, *E. coli* o *P. aeruginosa*. En la siguiente tabla, se proporcionan resultados de ensayos antibacterianos frente a *Moraxella catarrhalis* A894 (CIM en mg/l).

Compuesto de Ejemplo	<i>Moraxella catarrhalis</i> A894	Compuesto de Ejemplo	<i>Moraxella catarrhalis</i> A894	Compuesto de Ejemplo	<i>Moraxella catarrhalis</i> A894
1	<= 0,031	13	<= 0,031	25	<= 0,031
2	<= 0,031	14	<= 0,031	26	0,25
3	<= 0,031	15	<= 0,031	27	<= 0,031
4	<= 0,031	16	<= 0,031	28	1
5	0,25	17	<= 0,031	29	0,063
6	<= 0,031	18	<= 0,031	30	<= 0,016
7	0,5	19	<= 0,031	31	1
8	0,25	20	<= 0,031	32	1
9	<= 0,031	21	<= 0,031	33	<= 0,031
10	0,125	22	<= 0,031	34	8
11	<= 0,031	23	<= 0,031	35	<= 0,016
12	1	24	<= 0,031		

20

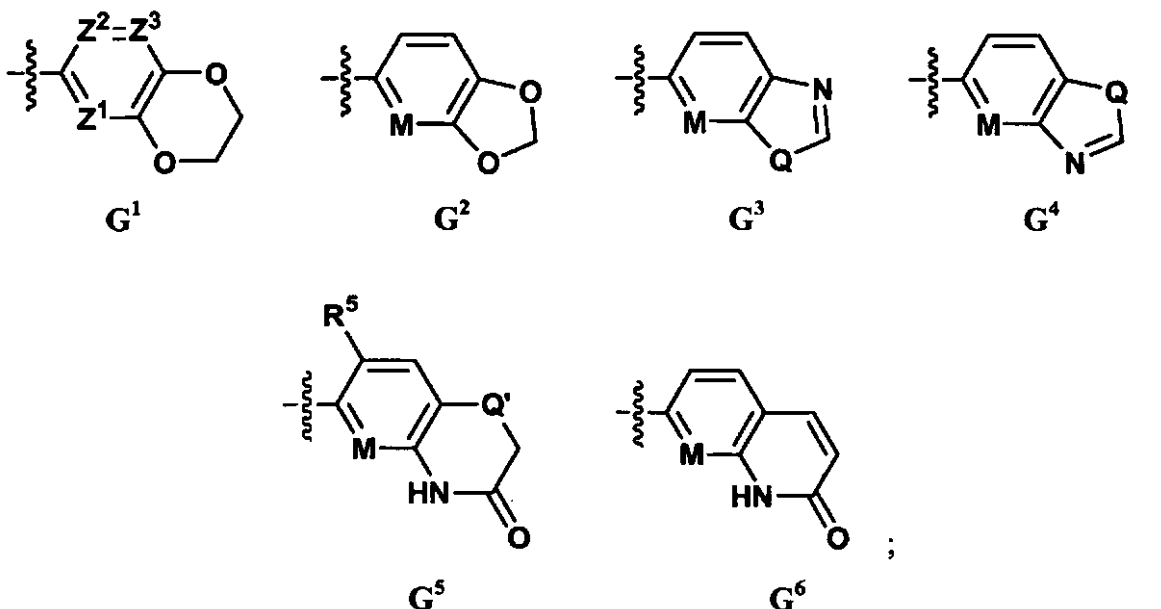
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

- 5 en la que
 "-----" es un enlace o está ausente;
R¹ representa alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;
R^{1b} representa H o alquilo (C₁-C₃);
 cada uno de **U** y **V** representa independientemente CH o N;
 10 **W** representa CH o N, o, en caso de que "-----" esté ausente, **W** representa CH₂ o NH;
 con la condición de que al menos uno de **U**, **V** y **W** represente CH o CH₂;
A representa -CH₂-CH(R²)-B-NH-* o -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m-*; en los que los asteriscos representan el enlace
 que está engarzado mediante el grupo CH₂ al resto oxazolidinona;
B representa CH₂ o CO; y
 15 **R²** representa hidrógeno, OH o NH₂;
R³ y **R⁴** representan ambos hidrógeno, o **R³** y **R⁴** forman juntos un puente de metileno;
m representa el número entero 0, 1 o 2; y
G representa fenilo que está mono-sustituido en la posición 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en el que
 cada sustituyente está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi
 20 (C₁-C₃) y halógeno; o
G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos **G¹**, **G²**, **G³**, **G⁴**, **G⁵** y **G⁶** ilustrados a
 continuación:



en los que

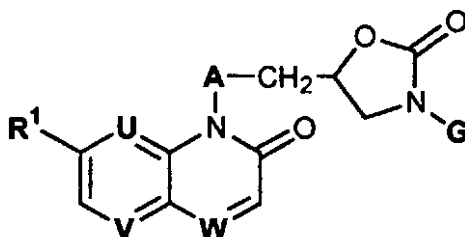
- 25 **M** representa CH o N;
Q y **Q'** representan independientemente S u O;
- **Z¹** representa N, **Z²** representa CH y **Z³** representa CH; o
 - **Z¹** representa CH, **Z²** representa N y **Z³** representa CH o N; o
 - **Z¹** representa CH, **Z²** representa CR⁵ y **Z³** representa CH; o

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

R^5 representa hidrógeno o flúor;
o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{1b} representa H, y m, si está presente, representa 1 o 2; o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula (I_{P1})



Formula (I_{P1})

en la que

R^1 representa alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;

U representa CH o N;

V representa CH;

W representa CH o N;

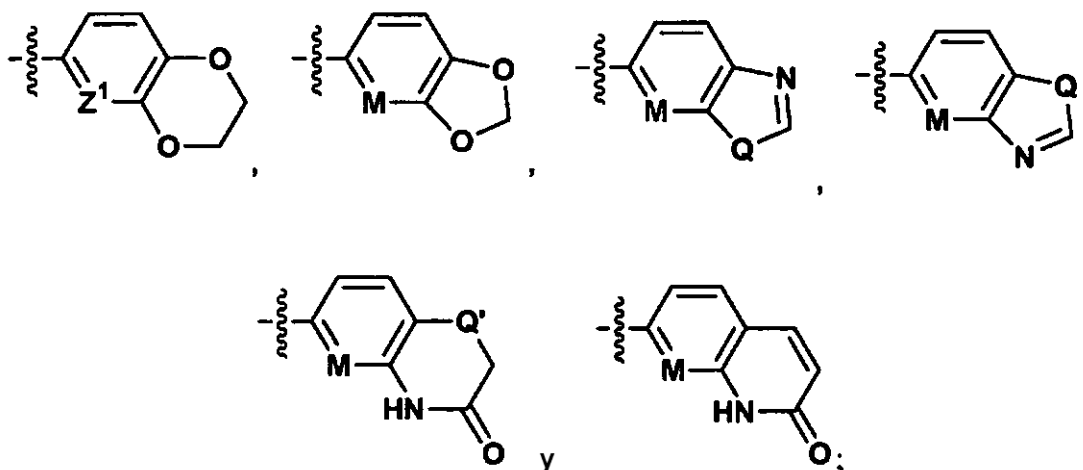
A representa -CH₂-CH(R²)-B-NH-* o -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-CH₂-*; en los que los asteriscos indican el enlace que está engarzado mediante el grupo CH₂ al resto oxazolidinona;

R^2 representa hidrógeno, OH o NH₂;

R^3 y R^4 representan juntos CH₂;

B representa CH₂ o CO; y

G representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o



20

en las que

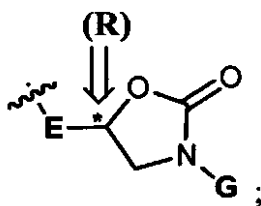
M y Z^1 representan CH o N; y

Q y **Q'** representan independientemente S u O;

o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el estereocentro en la posición 5 del anillo oxazolidin-2-ona está en la configuración (R):

25



o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada uno de **U**, **V** y **W** representa CH, o cada uno de **U** y **V** representa CH y **W** representa N, o cada uno de **U** y **W** representa N y **V** representa CH;
o una sal de dicho compuesto.
6. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R**¹ representa alcoxi (C₁-C₄); o una sal de dicho compuesto.
7. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **A** representa -CH₂-CH(R²)-B-NH-*; o una sal de dicho compuesto.
8. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que **B** representa CH₂ y **R**² representa hidrógeno u OH; o una sal de dicho compuesto.
9. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **A** representa -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m-*, en la que **R**³ y **R**⁴ forman juntos un puente de metileno y **m** representa el número entero 1 o 2;
o una sal de dicho compuesto.
10. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que **G** representa un grupo seleccionado entre 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo y 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo;
o una sal de dicho compuesto.
11. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos:
- 6-((*R*)-5-[[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((*R*)-5-[[3-(7-bromo-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo [1,4]tiazin-3-ona;
 - 1-(3-[[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-propil)-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona;
 - 7-bromo-1-(3-[[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-propil)-1*H*-quinolin-2-ona;
 - 6-(5-{2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-azetidín-1-il]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalin-1-il)-*N*-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
 - *N*-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-propionamida;
 - 3-(7-bromo-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-*N*-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
 - 3-(7-bromo-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-*N*-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
 - *N*-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalin-1-il)-propionamida;
 - 3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-*N*-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
 - (*S*)-2-amino-*N*-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalin-1-il)-propionamida;
 - (*R*)-2-amino-*N*-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalin-1-il)-propionamida;
 - 6-((*R*)-5-[[(*R*)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 6-((*R*)-5-(((*R*)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-propilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((*R*)-5-(((*S*)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-propilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 5 - 7-fluoro-6-((*R*)-5-(((*S*)-2-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-il)-propilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-(3-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 4-(3-(((*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 10 - 6-metoxi-4-(3-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-(2-{2-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il)-etilamino)-etil)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 15 - 6-metoxi-4-(2-{2-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il)-etilamino)-etil)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-(1-{2-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il)-etil)-azetidín-3-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-(1-{3-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il)-propil)-azetidín-3-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 20 - 6-metoxi-4-(1-{2-(((*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il)-etil)-azetidín-3-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 4-((*R*)-2-hidroxi-3-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 25 - 4-((*R*)-3-(((*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-2-hidroxi-propil)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 4-((*R*)-2-hidroxi-3-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona; y
- 1-(3-(((*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona;
- 30 - 4-(3-(((*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 6-metoxi-4-(1-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-azetidín-3-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 35 - 4-(2-{2-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-etilamino)-etil)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 4-(2-{2-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-etilamino)-etil)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;
- 6-(5-{2-2-(6-metoxi-3-oxo-3*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-4-il)-etilamino)-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 40 - 4-(1-{2-(((*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-etil)-azetidín-3-il)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona; y
- 6-metoxi-2-metil-4-(3-(((*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-propil)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona:

45 o una sal de dicho compuesto.

12. Como un medicamento, un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

14. Uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

55 15. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.