

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 499**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2009 E 09786776 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2321307**

54 Título: **Derivados de alquilaminometiloxazolidinona tricíclicos**

30 Prioridad:

04.08.2008 WO PCT/IB2008/053112

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

01.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 499 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 alquilaminometiloxazolidinona tricíclicos

La presente invención se refiere a derivados de alquilaminometiloxazolidinona tricíclicos, a una composición antibacteriana farmacéutica que los contiene y al uso de estos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las infecciones (por ejemplo, las infecciones bacterianas). Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles contra una variedad de patógenos humanos y veterinarios incluyendo, entre otros, las bacterias y micobacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva y selectiva sobre los microorganismos para producir mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el compartimiento socio-económico agravan el problema del desarrollo de la resistencia por la creación de situaciones de crecimiento lento para microbios patógenos, por ejemplo en las articulaciones artificiales, y porque soportan depósitos de huéspedes a largo plazo, por ejemplo en pacientes inmuno-comprometidos.

En las instalaciones hospitalarias, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, y *Pseudomonas aeruginosa*, las fuentes principales de infecciones, están llegando a ser resistentes a fármacos múltiples y por lo tanto son difíciles sino es que imposibles de tratar:

- *S. Aureus* es resistente a las β -lactamas, quinolonas y aún ahora a la vancomicina;
- *S. Pneumoniae* se está volviendo resistente a antibióticos de penicilina o quinolona y aún a nuevos macrólidos;
- *Enterococci* son resistentes a la quinolona y vancomicina y los antibióticos de β -lactamas son ineficaces contra estas cepas;
- *Enterobacteriaceae* son resistentes a las cefalosporinas y la quinolona;
- *P. aeruginosa* son resistentes a la β -lactama y quinolona.

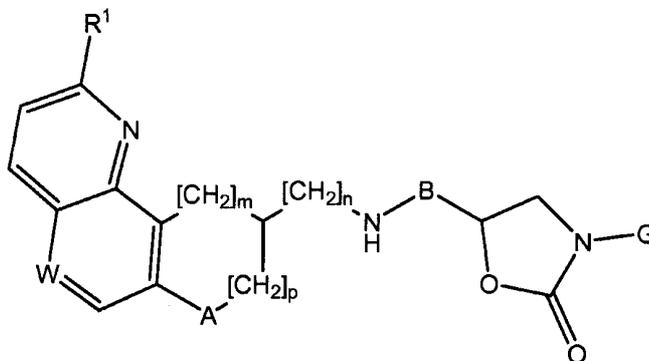
Además, la incidencia de las cepas gram-negativas resistentes a fármacos múltiples tales como *Enterobacteriaceae*, y *Pseudomonas aeruginosa*, son organismos de nuevo surgimiento y que se incrementan gradualmente semejantes a *Acinetobacter spp.* o *Clostridium difficile*, que han sido seleccionados durante la terapia con los antibióticos utilizados comúnmente, están llegando a ser un problema en las instalaciones hospitalarias. Por lo tanto, existe una necesidad médica elevada de nuevos agentes antibacterianos que superen a los bacilos gram-negativos resistentes a fármacos múltiples tales como *A. baumannii*, especies de *E. Coli* y *Klebsiella* que producen ESBL y *Pseudomonas aeruginosa* (*Clinical Infections Diseases* (2006), 42, 657-68).

Además, los microorganismos que son causantes de infecciones persistentes están llegando a ser reconocidos crecientemente como los agentes o cofactores causantes de varias enfermedades crónicas como úlceras pépticas o enfermedades del corazón.

Ciertos compuestos antibacterianos que comprenden un resto tanto de quinolina como de naftiridina y un grupo oxazolidinona ya han sido descritos en WO 2008/026172. Sin embargo, en estos compuestos, a diferencia de los compuestos de fórmula I descritos en el presente documento posteriormente, la oxazolidinona es parte de un grupo espiro y el resto de quinolina o naftiridina no es parte de un grupo tricíclico.

Varias realizaciones de la invención son presentadas en el presente documento posteriormente.

i) La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula I

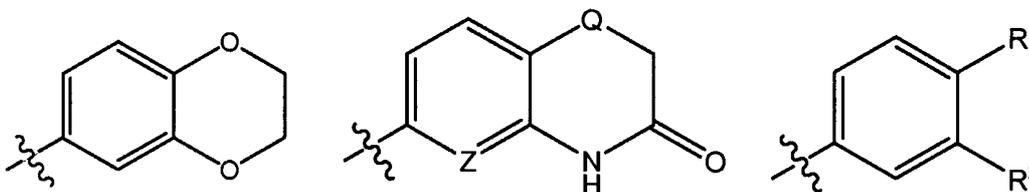


I

en la que
 R¹ es alcoxi o halógeno;
 W es CH o N;
 A es O o NH;

B es CO o (CH₂)_q;

G es un grupo que tiene una de las tres fórmulas que se dan a continuación



en la que Q representa O o S, Z representa CH o N (especialmente CH), R² representa halógeno (especialmente flúor), y R³ representa alquilo;

m es 0 o 1;

n es 1 o 2;

p es 0 o 1, a condición de que m y p no sean cada uno 0; y

q es 1 o 2;

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

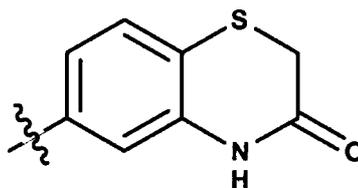
Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y están propuestos para aplicarse uniformemente de principio a fin de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que la definición lo dicte expresamente de otra manera, proporcionando una definición más amplia o más estrecha:

15 **1.** el término "alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado, que contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo. El término "alquilo de (C₁-C_x)" (x es un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a x átomos de carbono.

20 **2.** El término "alcoxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, saturado, que contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. El término "alcoxi de C₁-C_x)" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a x átomos de carbono.

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

25 En este texto, un enlace interrumpido por una línea ondulada muestra un punto de fijación del radical extraído del resto de la molécula. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



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

30 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o, preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas de una manera conocida por una persona experta en la materia.

35 En cualquier parte en la que la indicación de la estereoquímica absoluta "(R)" o "(S)" esté omitida en el nombre de un compuesto aunque exista un átomo de carbono asimétrico correspondiente, se entiende por esto que este nombre del compuesto se refiere a ya sea el compuesto configurado con (R) o el compuesto configurado con (S).

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, especialmente los compuestos marcados con ²H (deuterio) en la fórmula I, tales compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula I excepto que uno o más átomos han sido reemplazados cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada usualmente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente los compuestos marcados con ²H (deuterio) de fórmula I y las sales de los mismos

40 están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución del hidrógeno en el isótopo ²H (deuterio) más pesado pueden conducir a una estabilidad metabólica más grande, conduciendo por ejemplo a una semi-vida *in vivo* incrementada o a requerimientos de dosificación reducidos, o puede conducir a la inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, que conducen por ejemplo a un perfil de seguridad mejorado. En una variante de la invención,

45 los compuestos de fórmula I no están marcados isotópicamente, o los mismos son marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-variante, los compuestos de fórmula I no están marcados isotópicamente para

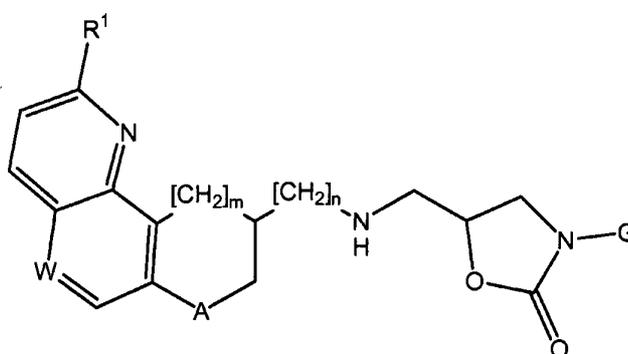
nada. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I pueden ser preparados en analogía con los procedimientos descritos en el presente documento posteriormente; pero utilizando la variación isotópica apropiada de los reactivos o de las materias primas adecuadas.

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

Además, la expresión "temperatura ambiente" cuando se utilice en el presente documento, se refiere a una temperatura de 25 °C.

10 A menos que se utilice con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente hasta un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

15 ii) La invención se refiere además a los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización i) que también son los compuestos de fórmula I_p



I_p

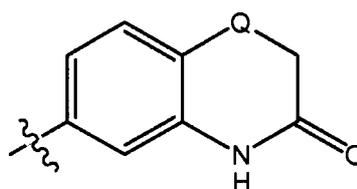
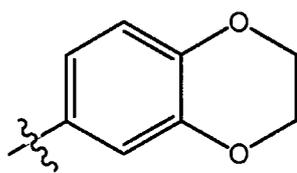
en la que

R¹ es alcoxi o halógeno;

20 W es CH o N;

A es O o NH;

G es un grupo que tiene uno de las dos fórmulas siguientes



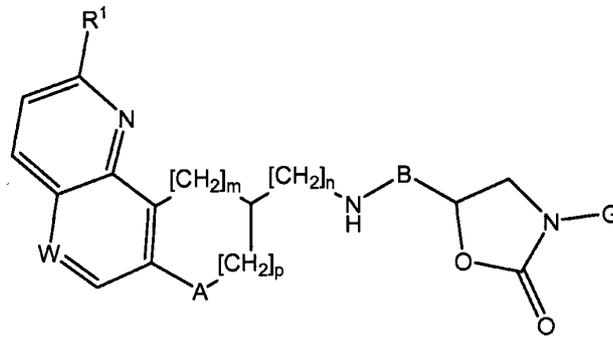
en la que Q representa O o S;

25 m es 0 o 1; y

n es 1 o 2;

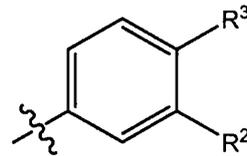
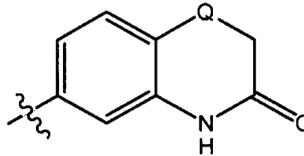
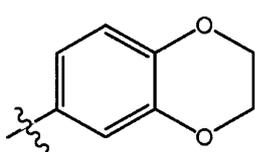
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I_p.

iii) En particular, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización i) que también son compuestos de fórmula I_{C_E}



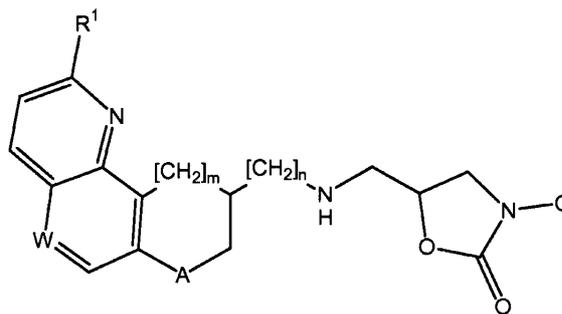
I_{CE}

- 5 en la que
 R¹ es alcoxi (especialmente metoxi);
 W es CH o N;
 A es O o NH;
 B es CO o (CH₂)_q;
 G es un grupo de la fórmula



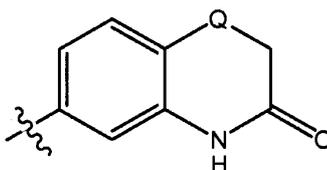
- 10 en la que Q representa O o S, R² representa halógeno (especialmente flúor) y R³ representa alquilo (especialmente metilo);
 m es 0 y n es 1 o 2 o m es 1 y n es 1;
 p es 0 o 1, a condición de que m y p no sean cada uno 0; y
 q es 1 o 2;
 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I_{CE}.

- 15 iv) La invención se refiere además a los compuestos de fórmula I_{PEP} como se definieron en la realización ii) que también son los compuestos de fórmula I_{CEP}



I_{CEP}

- 20 en la que
 R¹ es alcoxi, (especialmente metoxi);
 W es CH o N;
 A es O o NH;
 G es un grupo de la fórmula



en la que Q representa O o S;
 m es 0 y n es 1 o 2 o m es 1 y n es 1;
 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I_{CEP}.

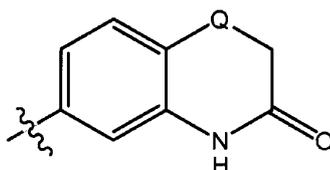
- 5 v) De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) a iv) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R¹ sea alcoxi de alcoxi (C₁-C₄) o flúor (y preferentemente alcoxi (C₁-C₃), en particular metoxi o etoxi, especialmente metoxi) en el caso de los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización i) o iii) o las sales de los mismos, o de tal modo que R¹ sea alcoxi (C₁-C₄) (y preferentemente alcoxi (C₁-C₃), en particular metoxi o etoxi, especialmente metoxi) en el caso de los compuestos de fórmula I como se definieron en las realizaciones ii) o iv) o las sales de los mismos.
- 10 vi) Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) a v) anteriores o sus sales (entre las cuales serán preferidas las sales farmacéuticamente aceptables) en la que W es CH.
- 15 vii) Todavía otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) a v) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en la que W es N.
- viii) De acuerdo con una variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) a vii) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que A es O (y especialmente de tal modo que A sea O y p, si está presente, es 1).
- 20 ix) De acuerdo con otra variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) a vii) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que A es NH (y especialmente de tal modo que A sea NH (y especialmente de tal modo que A sea NH y cada uno de m y p, si está presente, sea 1).
- 25 x) De acuerdo con una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) a ix) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que p, si está presente, sea 0 y m sea 1.
- xi) De acuerdo con otra realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) a ix) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que p si está presente, sea 1.
- 30 xii) Una sub-realización de la realización xi) se refiere a los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización xi) anterior o a sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en la que m es 0, n es 1 y B, si está presente, sea (CH₂)_q, q es 1.
- xiii) Otra sub-realización de la realización xi) se refiere a los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización xi) anterior o a sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en la que m es 0, n es 2 y B, si está presente, sea (CH₂)_q, q es 1.
- 35 xiv) Todavía otra sub-realización de la realización xi) se refiere a los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización xi) anterior o a sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en la que m es 1, n es 1 y B, si está presente, es (CH₂)_q, q es 1.
- 40 xv) Todavía una sub-realización adicional de la realización xi) se refiere a los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización xi) anterior o a sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en la que B, si está presente, es (CH₂)_q, q es 2 (y especialmente de tal modo que m sea 0, n sea 2 y B, si está presente, sea (CH₂)_q, q es 2).
- 45 xvi) De acuerdo con una realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización i) o iii) anteriores o en cualquiera de las realizaciones v) hasta xi) tomados junto con la realización i) o iii) anteriores, o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables), serán tales que B sea CO.
- xvii) De acuerdo con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) hasta xv) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales

farmacéuticamente aceptables) serán tales que B, si está presente, sea $(CH_2)_q$.

xviii) Una sub-realización de la realización xvii) se refiere a los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización xvii) o a sus sales (entre las cuales las sales farmacéuticamente aceptables serán preferidas) en la que q es 1 (y especialmente de tal modo que n sea 1 y q sea 1).

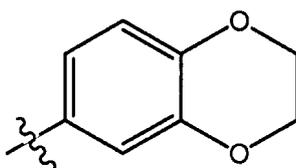
5 xix) La otra sub-realización de la realización xvii) se refiere a los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización xvii) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) en la que q es 2.

10 xx) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definieron en las realizaciones i) a xix) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal modo que G represente un grupo de fórmula

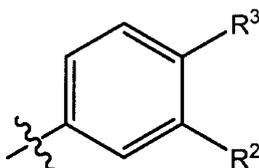


en la que Q representa O o S.

15 xxi) Como una alternativa, los compuestos de fórmula I como se definieron en las realizaciones i) hasta xix) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que G represente un grupo de fórmula

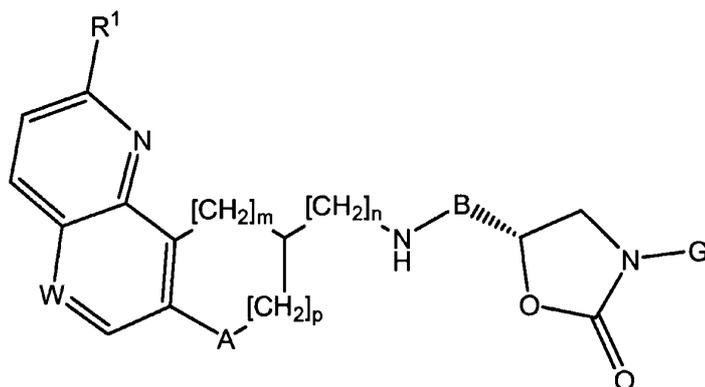


20 xxii) Como una alternativa adicional, los compuestos de fórmula I como se definieron en la realización i) o iii) anterior o en cualquiera de las realizaciones v) a xix) tomadas junto con las realizaciones i) o iii) anteriores, o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables), serán de tal modo que G represente un grupo de la fórmula

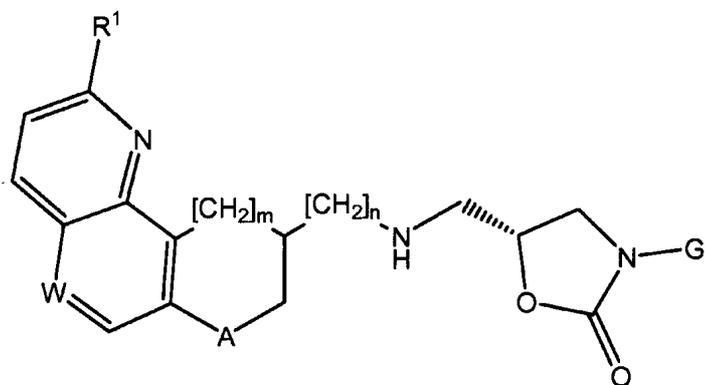


en la que R^2 representa halógeno (preferentemente flúor) y R^3 representa alquilo (preferentemente metilo).

25 xxiii) Preferentemente también, los compuestos de fórmula I como se definieron en las realizaciones i) a xxii) anteriores o sus sales (entre las cuales se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que su estereoquímica sea como se ilustra a continuación



o, en los casos particulares de los compuestos de fórmula I_P o I_{CEP}



xxiv) Son preferidos particularmente los siguientes compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) a iv);

- 5
- 6-((R)-5-[[6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[[6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 10 - 6-((R)-5-[[6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[[6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[[6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 15 - 6-((R)-5-[[2-(2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[[2-(2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 20 - 6-((R)-5-[[2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de las mismas.

xxv) Un objeto adicional de la presente invención se refiere por consiguiente a los siguientes compuestos de fórmula I como se definieron en una de las realizaciones i) a iv):

- 25
- 6-((R)-5-[[((R)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[[((S)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[[((R)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 30 - 6-((R)-5-[[((S)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-[[((R)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 6-((R)-5-(((S)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-(((R)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 5 - 6-((R)-5-(((S)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-(((R)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-(((S)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 10 - 6-((R)-5-{{2-((R)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-((S)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 15 - 6-((R)-5-{{2-((R)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-((S)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 20 - 6-((R)-5-(((R)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-(((S)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de las mismas.

xxvi) Los compuestos preferidos particularmente, adicionales, de fórmula I como se definieron en la realización i) o iii) son los siguientes compuestos:

- 6-((R)-5-{{2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 30 - (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-{{2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 6-((S)-5-{{2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{2-{{2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 35 - 6-((R)-5-{{2-{{(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil)-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{{2-{{(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil)-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 40 - [2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etil]-amida del ácido -(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
- 6-((R)-5-{{(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{2-{{(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 45 - 6-((R)-5-{{2-{{(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{{2-((R)-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 50 - así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de las mismas.

xxvii) Un objeto adicional de la presente invención se refiere por consiguiente a los siguientes compuestos de fórmula I como se definieron en la realización i) o iii):

- 6-((R)-5-{{2-((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 55 - 6-((R)-5-{{2-((S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{2-((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{2-((S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 60 - (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-{{2-((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-{{2-((S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-2-ona;

- metil)-oxazolidin-2-ona;
- 6-((S)-5-{{2-((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((S)-5-{{2-((S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-{{2-((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-{{2-((S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-{{(R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil}-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-{{(S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil}-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((S)-5-{{2-{{(R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil}-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((S)-5-{{2-{{(S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil}-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - [2-((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etil]-amida del ácido -(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
 - [2-((S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etil]-amida del ácido -(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
 - 6-((R)-5-{{((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{((S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-{{(R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-{{(S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-{{(R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{{2-{{(S)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{{2-((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil}-oxazolidin-2-ona;
 - (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{{2-((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino}-metil}-oxazolidin-2-ona;
- así como a las sales (en particular a las sales farmacéuticamente aceptables) de las mismas.

xxxviii) La invención se refiere además a los compuestos de fórmula I como se definieron en las realizaciones i) o iii) que son seleccionados del grupo que consiste de los compuestos listados en la realización xxxiv) y los compuestos listados en la realización xxxvi), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

xxxix) La invención se refiere además a los compuestos de fórmula I de conformidad con la realización i) o iii) que son seleccionados del grupo que consiste de los compuestos listados en la realización xxxv) o los compuestos listados en la realización xxxvii), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, es decir de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxxix) son adecuadas para el uso como compuestos activos quimioterapéuticos en medicina humana y veterinaria y como sustancias para la conservación de las materias orgánicas e inorgánicas en particular todos los tipos de materiales orgánicos por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, piel, papel y madera.

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

vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones y abscesos de la piel y de los tejidos blandos, no complicadas, y fiebre puerperal relacionada con la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos a la coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, los grupos C-F de los estreptococos (estreptococos de colonias diminutas), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones del tracto urinario, agudas, no complicadas, relacionadas con la infección provocada por *Staphylococcus aureus*, especies estafilocócicas negativas a la coagulasa, o *enterococcus spp.*, uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas sexualmente relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; toxinas relacionadas con la infección provocada por *S. aureus* (envenenamiento con alimentos y síndrome de choque tóxico), o los estreptococos de los grupos A, B y C; las úlceras relacionadas con infección provocada por *Helicobacter pylori*; síndromes fibriles sistémicos relacionados con la infección provocada por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección provocada por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionada con la infección provocada por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria spp.*; enfermedad del complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) diseminada relacionada con la enfermedad provocada por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones provocadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionadas con la infección provocada por *Campylobacter jejuni*; protozoarios intestinales relacionados con la infección provocada por *Cryptosporidium spp.*; una infección odontogénica relacionada con la infección provocada por *viridans streptococci*; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección provocada por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis y enfermedad cardiovascular relacionada con la infección provocada por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención son útiles además para tratar las infecciones provocadas por protozoarios tales como *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania spp.*

La presente lista de patógenos va a ser interpretada solamente como ejemplos y de ninguna manera como limitativa.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ser utilizados para la preparación de un medicamento, y son adecuadas, para la prevención o el tratamiento (y especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana.

Un aspecto de la presente invención se refiere por lo tanto al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) hasta xxxix), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento (y especialmente para el 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 i) hasta xxxix), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento (y especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana.

En consecuencia, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxxix), o las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser utilizados para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento (especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste de infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y los tejidos blandos (ya sea complicados o no complicados), neumonía (incluyendo la neumonía adquirida en los hospitales), bacteremia, endocarditis, infecciones intraabdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones provocadas por *Clostridium difficile*, infecciones del tracto urinario, infecciones transmitidas sexualmente, infecciones por cuerpos extraños, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones tóxicas, infecciones oftálmicas, tuberculosis y enfermedades tropicales (por ejemplo malaria), y especialmente para la prevención o tratamiento (especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste de infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y del tejido blando (ya sea complicadas o no complicadas), neumonía (incluyendo la neumonía adquirida en el hospital) y bacteremia.

Como en los seres humanos, las infecciones bacterianas también pueden ser tratadas utilizando los compuestos de fórmula I (o las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables) en otras especies semejantes a los cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

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

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I se va a entender que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, como apropiados y convenientes.

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

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

10 La producción de las composiciones farmacéuticas puede ser efectuada de una manera que será familiar para cualquier persona experta en la materia (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21/a. edición (2005); parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams and Wilkins]) uniendo los compuestos descritos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias valiosas terapéuticamente, en una forma de administración galénica junto con los materiales portadores sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, adecuados, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento (y especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Aparte, cualesquiera preferencias y (sub)-realizaciones indicadas para los compuestos de fórmula I (ya sea para los propios compuestos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos o las sales de los mismos, los usos de los compuestos o sales de los mismos, etc.) aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I_P, los compuestos de fórmula IC_E y los compuestos de fórmula IC_{EP}.

25 Además, los compuestos de fórmula I también pueden ser utilizados para propósitos de limpieza, por ejemplo para retirar microbios patogénicos y bacterias de los instrumentos quirúrgicos o para hacer aséptica una habitación o un área. Para tales propósitos, los compuestos de fórmula I podrían estar contenidos en una solución o en una formulación de rociado.

Los compuestos de fórmula I pueden ser fabricados de acuerdo con la presente invención utilizando los procedimientos descritos en el presente documento posteriormente.

Preparación de los compuestos de fórmula I

Abreviaturas:

30 Las siguientes abreviaturas son utilizadas de principio a fin de la memoria descriptiva y los ejemplos.

	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
	AD-mezcla α	1,4-bis(dihidroquinin)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
	AD-mezcla β	1,4-bis (dihidroquinidin)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
35	Alloc	aliloxicarbonilo
	ac.	acuosa
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	Cbz	benciloxicarbonilo
	CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
40	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
45	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
50	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DPPA	azida de difenil fosforilo
	EA	acetato de etilo
	EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
55	IEN	ionización por rociado de electrones
	eq.	equivalente
	éter	éter dietílico

	Et	etilo
	EtOH	etanol
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
5	Hex	hexano
	Hept	heptano
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidrato
	HV	condiciones de alto vacío
10	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	CL	cromatografía líquida
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	Me	metilo
15	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	EM	espectroscopía de masas
	Ms	metanosulfonilo (mesilo)
	n-BuLi	n-butil litio
20	NMO	N-óxido de N-metil-morfolina
	NMP	N-metilpirrolidin-2-ona
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(OH) ₂ /C	hidróxido de paladio sobre carbono
25	Ph	fenilo
	Pht	ftaloilo
	Pyr	piridina
	rac	racémico
	ta	temperatura ambiente
30	sat.	saturado
	T3P [®]	anhídrido del ácido n-propanofosfónico
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBDMS	terc-butildimetilsililo
	TBDPS	terc-butildifenilsililo
35	tBu	terc-butilo
	TEA	triethylamina
	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
	Tf	trifluorometanosulfonilo (triflilo)
	TFA	ácido trifluoroacético
40	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	Ts	para-toluenosulfonilo

Técnicas de reacción generales

Técnica de reacción general 1 (desprotección del amino):

45 Los carbamatos de bencilo son desprotegidos por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo Pd/C o Pd(OH)₂/C). El grupo Boc se retira en condiciones ácidas tales como HCl en un disolvente orgánico tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente tal como DCM. El grupo Alloc se retira en presencia de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) en presencia de un depurador de cationes de alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tetrabutilestaño a entre 0 °C y 50 °C en un disolvente tal como THF.

50 Las aminas protegidas con N-bencilo son desprotegidas por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo Pd(OH)₂/C).

El grupo protector de N-acetilo se retira en condiciones básicas tales como Na₂CO₃, LiOH o NaOH en MeOH o THF acuoso, o en condiciones ácidas tales como HCl ac. en THF.

55 El grupo Fmoc se retira por el tratamiento con una base orgánica tal como piperidina o morfolina en un disolvente tal como DMF o THF.

Los procedimientos generales adicionales para retirar los grupos protectores de amina han sido descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Editor: John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y.).

Técnica de reacción general 2 (activación de un alcohol y sustitución con una amina o una azida):

60 El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl o TsCl en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como Pyr, THF o DCM a entre -30 °C y 50 °C. En el caso del triflato o el mesilato, también se pueden utilizar el Tf₂O o Ms₂O. Estos sulfonatos se pueden hacer reaccionar con yoduro de sodio en una cetona tal

- como la acetona o la 2-butanona, en MeCN o en DMF a entre 40 °C y 120 °C suministrando los derivados de yoduro correspondientes. Una vez activado (ya sea como un sulfonato o un derivado de yoduro), el alcohol se puede hacer reaccionar con una amina o azida de sodio en presencia de una base orgánica tal como DIPEA o TEA o una base inorgánica tal como carbonato de sodio en un disolvente tal como DMSO o DMF a entre 20 °C y 100 °C. Como alternativa, la azida también puede ser obtenida por la activación del alcohol en condiciones de Mitsunobu en presencia de PPh₃ y DEAD o DIAD en un disolvente tal como THF, DMF, DCM o DME a entre -20 °C y 60 °C como se revisó por O. Mitsunobu, en *Synthesis* (1981), 1 y la reacción con DPPA.

Técnica de reacción general 3 (aminación reductora)

- La aminación reductora entre la amina y el aldehído o la cetona se lleva a cabo en un sistema de disolventes que permite la retirada del agua formada a través de medios físicos o químicos (por ejemplo destilación del azeótropo de disolvente-agua o la presencia de agentes de secado tales como tamices moleculares, MgSO₄ y Na₂SO₄). Tal sistema de disolventes consiste típicamente de tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o en una mezcla de disolventes tales como MeOH-DCE. La reacción puede ser catalizada por las trazas del ácido (usualmente AcOH). La imina intermedia es reducida con un agente reductor adecuado (por ejemplo NaBH₄, NaBH₃CN, o NaBH(OAc)₃) o por medio de hidrogenación sobre un catalizador noble tal como Pd/C. La reacción se lleva a cabo a entre -10 °C y 110 °C, preferentemente a entre 0 °C y 60 °C. La reacción también se puede llevar a cabo en un recipiente. La misma también puede ser efectuada en disolventes próticos tales como MeOH o agua en presencia del complejo de picolina-borano (Tetrahedron (2004), 60, 7879-7906).

Técnica de reacción general 4 (alquilación de una amina):

- El derivado de amina se hace reaccionar con un haluro de alquilo o alqueno tal como yoduro de alilo en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃ o una base orgánica tal como TEA en un disolvente tal como THF a entre 0 °C y 80 °C. En el caso particular de un carbamato, la reacción se efectúa en presencia de NaH a entre 0 °C y ta. Los detalles adicionales pueden ser encontrados en *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparation*; 2^a Edición, R.C. Larock., Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999, Section Aminas p. 779.

Técnica de reacción general 5 (cis dihidroxilación):

- El diol es obtenido por la dihidroxilación de un derivado de alqueno correspondiente utilizando una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio en presencia de un co-oxidante tal como NMO en un disolvente acuoso, tal como una mezcla de acetona-agua o de DCM-agua (véase Cha, J. K. Chem. Rev. (1995), 95, 1761-1795). Los cis-dioles quirales son obtenidos utilizando AD-mezcla α o AD-mezcla 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 radica en el ligando quiral contenido en la mezcla de AD, ya sea un ligando a base de dihidroquinidina en AD-mezcla α o un ligando a base de dihidroquinidina AD-mezcla β .

Técnica de reacción general 6 (formación de oxazolidinona):

- El derivado de 1,2-aminoalcohol se hace reaccionar con fosgeno, difosgeno o trifosgeno. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico seco tal como DCM o THF en presencia de una base orgánica tal como TEA o Pyr y a una temperatura entre -30 °C y +40 °C. Como alternativa, el derivado de 1,2-aminoalcohol se hace reaccionar con CDI o carbonato de N,N'-disuccinimidilo en un disolvente aprótico seco tal como DCM o THF en presencia de una base orgánica tal como TEA o Pyr y a una temperatura entre -30 ° y +80 °C.

- 40 Técnica de reacción general 7 (protección de la amina):

Las aminas son protegidas usualmente como carbamatos tales como Alloc, Cbz, Boc o Fmoc. Los mismos son obtenidos haciendo reaccionar la amina con cloroformiato de alilo o bencilo, dicarbonato de di-terc-butilo o cloruro de Fmoc en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP, o imidazol. Los mismos también pueden ser protegidos como derivados de N-bencilo por la reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como Na₂CO₃ o TEA. Como alternativa, los derivados de N-bencilo pueden ser obtenidos por medio de aminación reductora en presencia de benzaldehído (véase la técnica de reacción general 3).

Las estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de amina han sido descritas en *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Editor: John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y.).

- 50 Técnica de reacción general 8 (reducción de carboxilatos en alcoholes):

El éster es reducido con un agente reductor de hidruro de boro o de aluminio tal como LiBH₄ o LiAlH₄ en un disolvente tal como THF a entre -20 °C y 40 °C. Como alternativa, la función del éster es hidrolizada en su ácido correspondiente utilizando un hidróxido alcalino tal como NaOH, KOH o LiOH en agua o en una mezcla de agua con un disolvente orgánico prótico o aprótico, polar tal como THF o MeOH a entre -10 °C y 50 °C. El ácido carboxílico resultante es reducido adicionalmente en el alcohol correspondiente utilizando un derivado de borano tal como un complejo de BH₃.THF en un disolvente tal como THF a entre -10 °C y 40 °C.

Técnica de reacción general 9 (formación de aldehídos):

5 Los alcoholes primarios pueden ser transformados en sus aldehídos correspondientes por medio de su oxidación en condiciones de Swern (véase D. Swern et al., J. Org. Chem. (1978), 43, 2480-2482) o de Dess Martin (véase D.B. Dess y J.C. Martin, J. Org. Chem. (1983), 48, 4155), respectivamente. De manera alternativa, los ésteres pueden ser transformados en sus aldehídos correspondientes por la reducción controlada con un reactivo de hidruro volumétrico tal como DIBAH.

Técnica de reacción general 10 (cierre del anillo):

El derivado del alcohol se disuelve en THF o DMF y se trata con tBuOK y la solución se calienta a entre 60 °C hasta 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se inactiva con una solución de NH₄Cl saturada.

10 Técnica de reacción general 10a (cierre del anillo):

El derivado de amina se disuelve en NMP o DMF y se trata con DIPEA o K₂CO₃ y la solución se calienta a entre 60 °C hasta 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se inactiva con una solución de NH₄Cl saturada.

Técnica de reacción general 11 (desprotección de hidroxilo):

15 Los grupos de éter de sililo se retiran utilizando ya sea fuentes del anión de fluoruro tales como TBAF en THF a entre 0 °C y 40 °C o HF en MeCN a entre 0 °C y 40 °C o utilizando condiciones ácidas tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH. Los procedimientos adicionales para retirar los grupos TBDMS y TBDPS se dan en Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición (1999), 133-139 y 142-143 respectivamente; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Editor: John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y.). Los procedimientos generales adicionales para retirar los grupos protectores del alcohol se describen en Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición
20 (1999), 23-147; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Editor: John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y.).

Técnica de reacción general 12 (formación del anillo de oxazolidina utilizando ésteres de glicidilo):

El carbamato de anilina se hace reaccionar en un disolvente seco tal como THF con una base orgánica fuerte tal como n-BuLi a entre -100 °C y -30 °C o con tBuOLi, tBuOK o KHMDS a entre -100 °C y -30 °C. El anión se hace reaccionar a estas temperaturas con los ésteres de glicidilo requeridos y se deja que alcance la ta.

25 Técnica de reacción general 13 (reducción de azidas en aminas):

Las azidas son hidrogenadas sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH o EA. En el caso de que la molécula esté conteniendo un doble o triple enlace insaturado, la reducción puede ser efectuada utilizando PPh₃ en presencia de agua como se describe en J. Med. Chem. (1993), 36, 2558-68.

Técnica de reacción general 14 (Wittig):

30 La sal de fosfonio requerida se trata en un disolvente tal como agua con una base inorgánica tal como NaOH. El fosforano correspondiente se recoge por filtración y se seca al vacío. El mismo se hace reaccionar con el aldehído requerido en un disolvente aprótico tal como THF, DCM o tolueno a entre 0 °C y 90 °C. Como alternativa la variante de Wittig-Horner de la reacción puede ser utilizada en la que el fosfono éster (generado a partir del bromuro y trietilfosfito correspondiente) se hace reaccionar con el aldehído en presencia de una base tal como NaH o NaOMe
35 en un disolvente tal como éter o THF a entre 0 °C y 50 °C.

Técnica de reacción general 15 (protección de alcoholes):

Los alcoholes son protegidos como el éter de sililo (usualmente TBDMS o TBDPS). El alcohol se hace reaccionar con el reactivo de cloruro de sililo requerido (TBDMSCl o TBDPSCl) en presencia de una base tal como imidazol o TEA en un disolvente tal como DCM, THF o DMF a entre 10 °C y 40 °C.
40 Las estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de alcohol ya han sido descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición (1999), 23-147; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Editor: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.).

Técnica de reacción general 16 (cierre del anillo intramolecular de acuerdo con Buchwald):

45 En el caso en la que un alcohol está cerrado en el anillo, el haluro aromático (Cl, Br, I) se hace reaccionar en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando de dialquilfosfinobiarilo tal como el [1,1']binaftalenil-2-il-di-terc-butil-fosfano y en presencia de una base tal como K₂CO₃ o Cs₂CO₃ a entre + 20 °C y + 100 °C, como se describe en J. Am. Chem. Soc. (2001), 123, 12202-12206.

50 En el caso en la que una amina está cerrada en el anillo, el haluro aromático (Cl, Br, I) se hace reaccionar en presencia de Cul, en presencia de Cs₂O₃ a entre +20 °C y +100 °C, como se describe en J. Am. Chem. Soc. (2006), 128, 8742-8743.

Técnica de reacción general 17 (acoplamiento de la amida):

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

Técnica de reacción general 18 (oxidación de los alcoholes en ácidos):

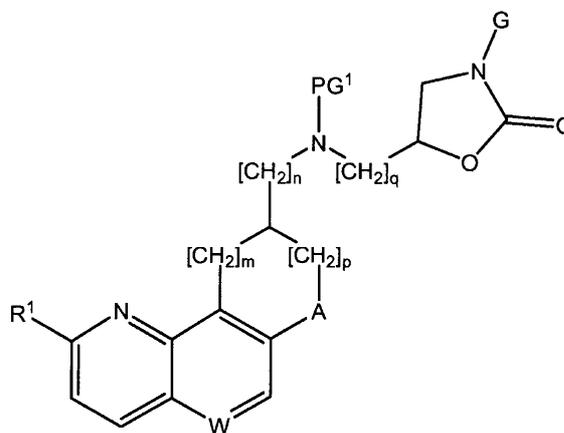
- Los alcoholes pueden ser oxidados directamente en sus ácidos correspondientes por una variedad de procedimientos como se describe en Comprehensive Organic Transformation. A Guide to Functional Group Preparations; 2ª edición, R.C., Larock., Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados, p. 1646-1648. Entre ellos, el [bis(acetoxi)yodo]benceno en presencia de TEMPO, los reactivos de Jones (CrO₃/H₂SO₄), NaIO₄ en presencia de RuCl₃, KMnO₄ o piridina H₂Cr₂H₇ son utilizados frecuentemente.

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

- Los compuestos de fórmula I pueden ser fabricados por los procedimientos dados posteriormente, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por una persona experta en la materia por los procedimientos de optimización de rutina.

- Las secciones a) a g) en el presente documento posteriormente describen procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula I. En estas secciones, los símbolos A, R¹, W, B, G, m, n, p y q tienen los mismos significados que en la fórmula I a menos que se mencione de otra manera.

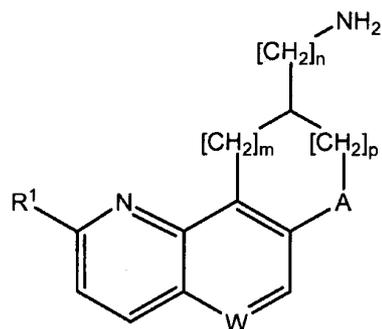
a) los compuestos de fórmula I y B es (CH₂)_q pueden ser obtenidos por la desprotección de los compuestos de fórmula II



II

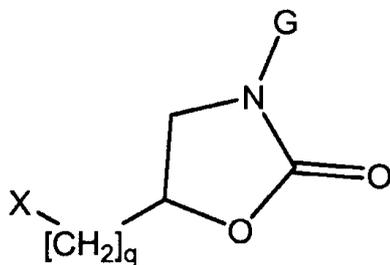
- en la que A es O, NH o N-PG⁰ y PG⁰ y PG¹ cada uno representan un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz, Fmoc o bencilo, siguiendo la técnica de reacción general 1.

b) los compuestos de fórmula I en la que B es (CH₂)_q pueden ser obtenidos por la reacción de los compuestos de fórmula III



III

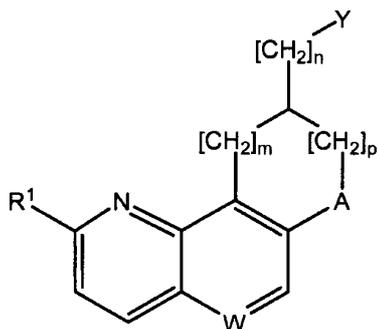
en la que A es O o NPG⁰, en la que PG⁰ es un grupo protector de amino tal como Cbz, Boc, Fmoc, o bencilo, con los compuestos de fórmula IV



IV

5 en la que X representa un halógeno tal como yodo o bromo, o un grupo de fórmula OSO₂R^a en la que R^a representa metilo, trifluorometilo o toliilo, siguiendo la técnica de reacción general 2. En los casos en la que A es N-PG⁰, el grupo protector puede ser retirado siguiendo la técnica de reacción general 1.

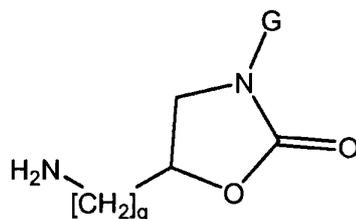
c) Los compuestos de fórmula I en la que B es (CH₂)_q también pueden ser obtenidos por la reacción de los compuestos de fórmula V



V

10

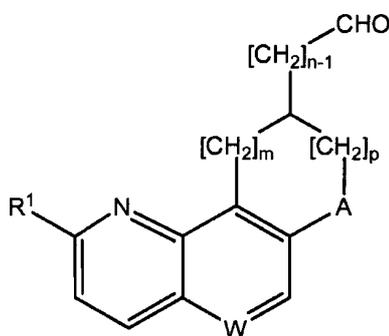
en la que A es O o N-PG⁰, PG⁰ es un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz, Fmoc o bencilo e Y representa un halógeno tal como yodo o bromo, o un grupo de fórmula OSO₂R^a en la que R^a representa metilo, trifluorometilo, o toliilo, siguiendo la técnica de reacción general 2, con los compuestos de fórmula VI



VI

En los casos en los que A es N-PG⁰, el grupo protector puede ser retirado siguiendo la técnica de reacción general 1.

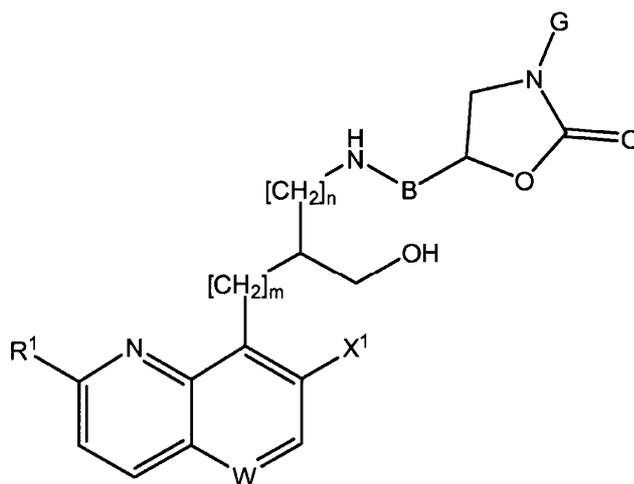
- 5 d) Los compuestos de fórmula I en la que B es (CH₂)_q pueden ser obtenidos adicionalmente por la reacción de los compuestos de fórmula VII



VII

en la que A es O, o N-PG⁰, PG⁰ es un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz, Fmoc o bencilo, con los compuestos mencionados previamente de fórmula VI siguiendo la técnica de reacción general 3.

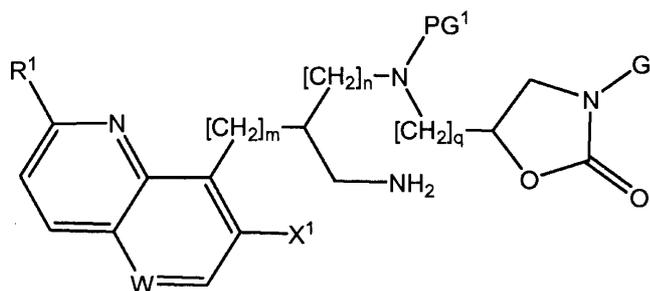
- 10 e) Los compuestos de fórmula I en la que A es O y p es 1 pueden ser obtenidos por la ciclación de los compuestos de fórmula VIII



VIII

en la que X¹ representa halógeno tal como flúor o bromo de acuerdo con la técnica de reacción general 10. Como alternativa, los compuestos de fórmula VIII pueden ser protegidos con N de acuerdo con la técnica de reacción general 7, el cierre del anillo bajo las condiciones de Buchwald de acuerdo con la técnica de reacción general 16 y finalmente N-desprotegidos de acuerdo con la técnica de reacción general 1.

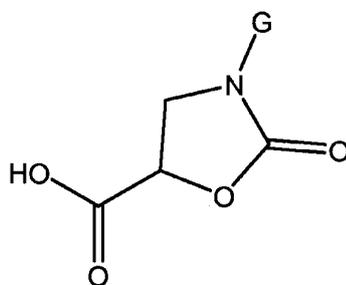
- 15 f) Los compuestos de fórmula I en la que A es NH, p es 1 y B es (CH₂)_q pueden ser obtenidos por la ciclación de los compuestos de fórmula IX



IX

en la que X¹ representa halógeno tal como flúor o bromo y PG¹ es un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz, Fmoc o bencilo de acuerdo con la técnica de reacción general 10 seguido por la retirada del grupo protector de amino de acuerdo con la técnica de reacción general 1.

- 5 g) Los compuestos de fórmula I en la que B es CO pueden ser obtenidos por la reacción de los derivados de fórmula III descritos previamente con los derivados de fórmula X



X

de acuerdo con la técnica de reacción general 17. En los casos en la que A es N-PG⁰, el grupo protector puede ser retirado siguiendo la técnica de reacción general 1.

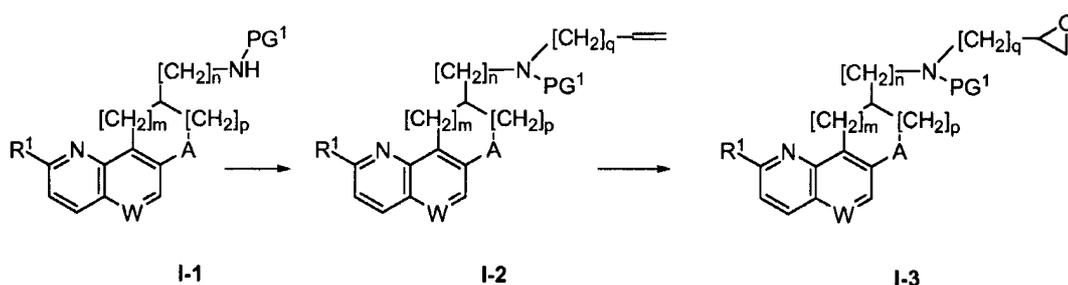
- 10 Los compuestos de fórmula I así obtenidos pueden ser convertidos, si se desea, en sus sales, y especialmente en sus sales farmacéuticamente aceptables.

- Aparte, en cualquier lugar en la que los compuestos de fórmula I son obtenidos en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados utilizando los procedimientos conocidos por un experto en el arte, por ejemplo por la formación y separación de las sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna de Regis Whelk-01(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel Chiralpak IA (10 μm) o una columna AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en la presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y el eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min. En cualquier lugar que los compuestos de fórmula I sean obtenidos en la forma de diastereómeros, los mismos pueden ser separados por una combinación apropiada de cromatografía en gel de sílice, HPLC y técnicas de cristalización.

- 20

Preparación de los compuestos de las fórmulas II a X:

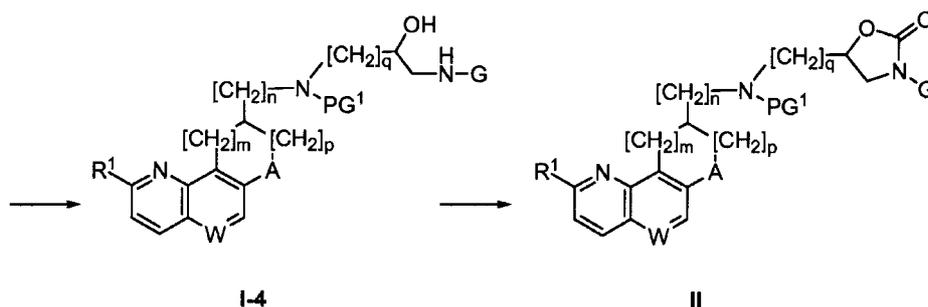
Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados como se describe en el Esquema I en el presente documento a continuación.



I-1

I-2

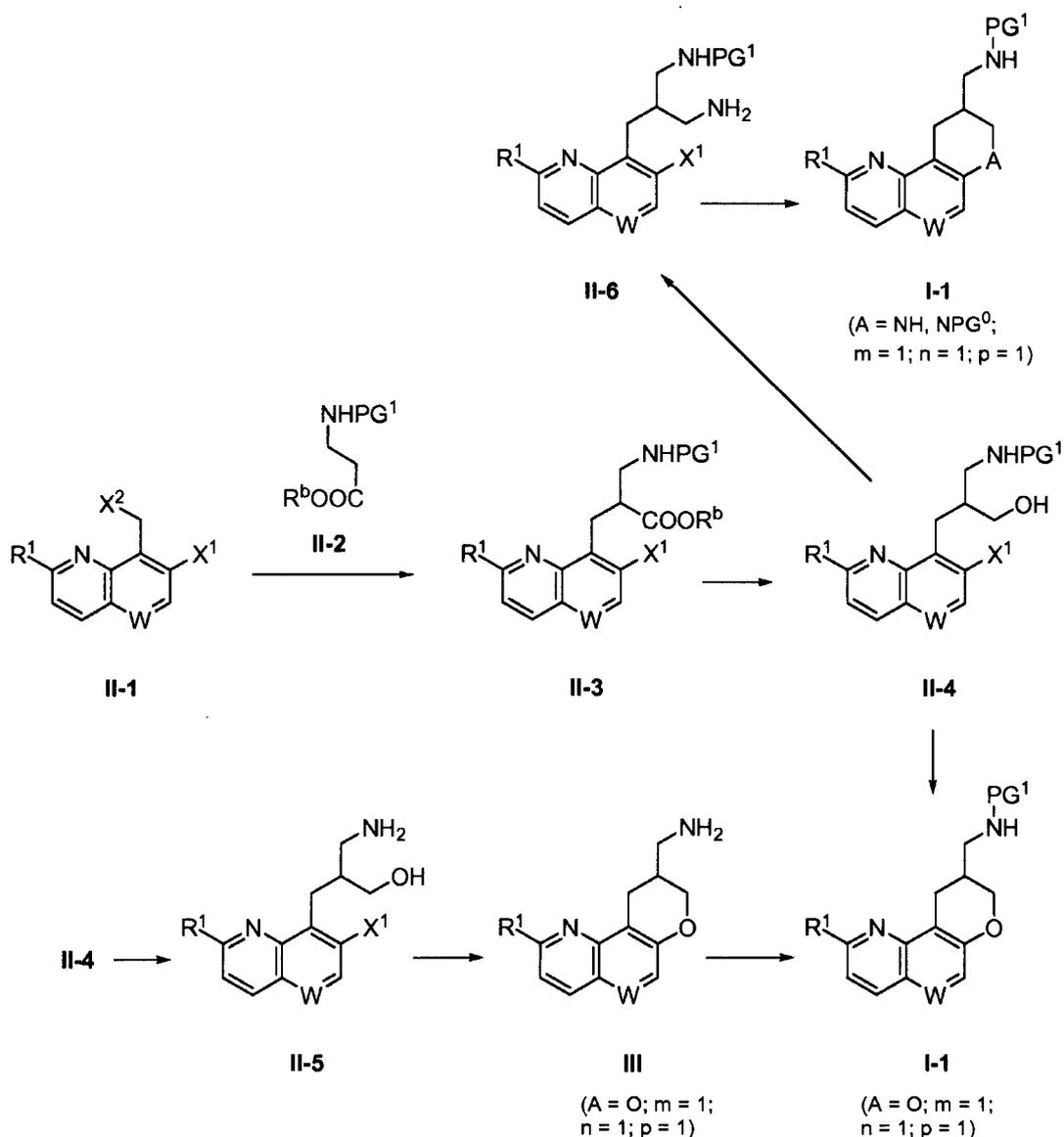
I-3



Esquema 1

En el esquema 1, A representa O, NH o NPG^0 y PG^0 y PG^1 representan independientemente entre sí un grupo protector de amino tal como Boc, Fmoc, Cbz o bencilo.

- 5 Los compuestos de fórmula I-1 en la que A es O o N-PG^0 pueden ser transformados en los compuestos de fórmula I-3 por la reacción con bromuro de alilo o 4-bromo-1-buteno de acuerdo con la técnica de reacción general 4, seguido por la cis-dihidroxilación de acuerdo con la técnica de reacción general 5, seguido por la activación de la función de alcohol primario como un mesilato de acuerdo con la técnica de reacción general 2 y el cierre del anillo en el epóxido en presencia de una base tal como Na_2CO_3 o TEA. Como alternativa, los compuestos de fórmula I-3 en la que q es 1
- 10 podrían ser obtenidos por la reacción de los intermedios de fórmula I-1 con epiclorhidrina. Los epóxidos de fórmula I-3 se pueden hacer reaccionar adicionalmente con una anilina de fórmula G-NH_2 y los amino alcoholes resultantes de fórmula I-4 pueden ser transformados en los compuestos de fórmula II en la que A es O o N-PG^0 de acuerdo con la técnica de reacción general 6. Si A es N-PG^0 , el grupo protector de amino puede ser retirado de acuerdo con la técnica de reacción general 1.
- 15 Los compuestos de fórmula III y I-1 en la que m es 1, n es 1 y p es 1 pueden ser preparados como se describe en el Esquema 2 en el presente documento a continuación.

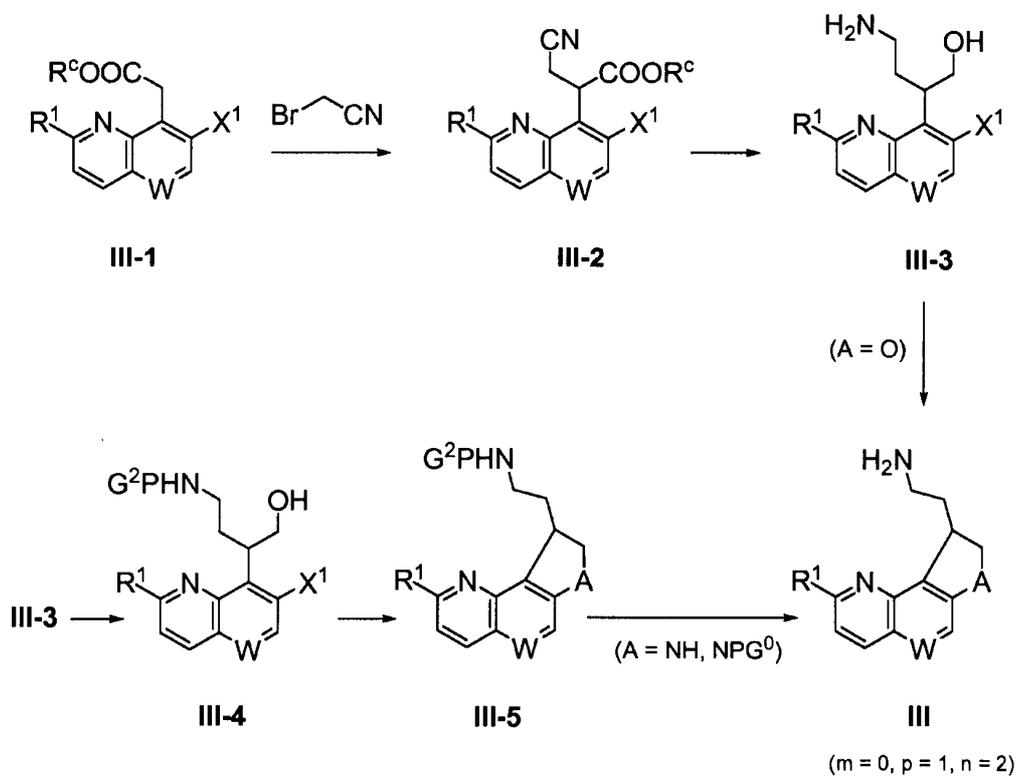


Esquema 2

En el Esquema 2, X^1 y X^2 representan independientemente entre sí halógeno tal como flúor (por ejemplo X^1) o bromo (por ejemplo para X^2), R^b representa alquilo o bencilo y PG^1 representa un grupo protector de amino tal como Cbz, Boc, Fmoc o bencilo.

Los intermedios de fórmula II-1 se pueden hacer reaccionar con los derivados de β -alanina de fórmula II-2 (por ejemplo el éster metílico de la N-(terc-butoxicarbonil)- β -alanina; comercial), en presencia de una base fuerte tal como LiHDMS por debajo de -50°C en un disolvente seco tal como THF. Los derivados del éster de amino resultantes de fórmula II-3 pueden ser reducidos en los derivados de alcohol correspondientes de fórmula II-4 de acuerdo con la técnica de reacción general 8. El grupo protector de amino puede ser retirado de acuerdo con la técnica de reacción general 1 y los amino alcoholes resultantes de fórmula II-5 pueden ser ciclados entonces de acuerdo con las técnicas de reacción general 10a o 16. Los compuestos de fórmula I-1 pueden ser obtenidos por la protección de los compuestos de fórmula III de acuerdo con la técnica de reacción general 7. Como alternativa, los mismos pueden ser obtenidos por la ciclación de los intermedios de fórmula II-4 en presencia de una base tal como K_2CO_3 o NaH. Los compuestos de fórmula I-1 en la que A es NH o NPG^0 pueden ser obtenidos por la transformación de los compuestos de fórmula II-4 en sus mesilatos y aminas correspondientes de fórmula II-6 de acuerdo con las técnicas de reacción general 2 y 13. Estos últimos intermedios pueden ser ciclados de acuerdo con las técnicas de reacción general 10 o 10a, produciendo los compuestos de fórmula I-1 en la que A es NH. Los compuestos de fórmula I-1 en la que A es NPG^0 pueden ser obtenidos por la protección subsiguiente de acuerdo con la técnica de reacción general 7.

Los compuestos de fórmula III en la que m es 0, p es 1 y n es 2 pueden ser preparados como se describe en el Esquema 3 en el presente documento a continuación.

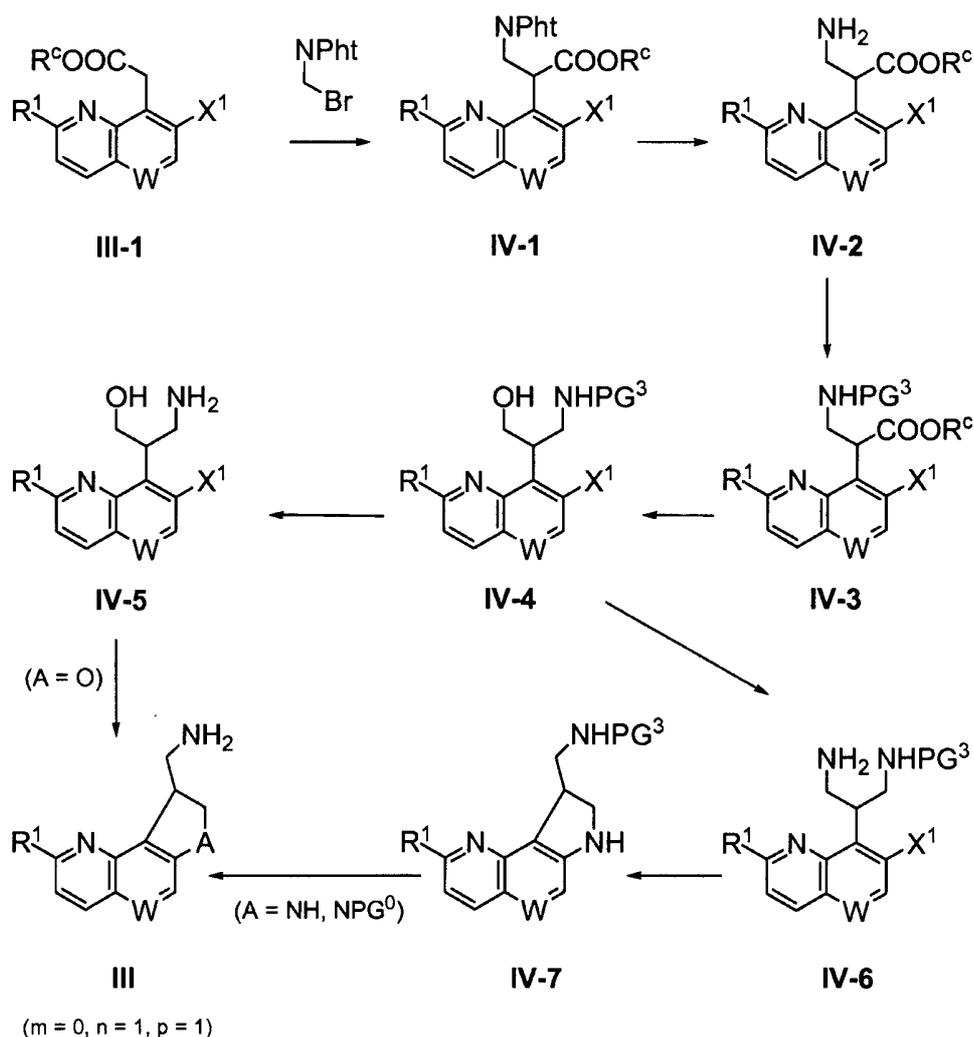


Esquema 3

- 5 En el Esquema 3, R^c representa alquilo, X¹ representa halógeno tal como flúor, cloro o bromo y PG⁰ y PG² cada uno representan un grupo protector de amino tal como Cbz, Boc, Fmoc o bencilo.

Los ésteres de fórmula III-1 se pueden hacer reaccionar con bromoacetonitrilo en presencia de una base fuerte tal como LiHDMS por debajo de -50 °C en un disolvente seco tal como THF. Los derivados de nitrilo resultantes de fórmula III-2 pueden ser reducidos con LAH en presencia de AlCl₃ produciendo los amino alcoholes de fórmula III-3 que pueden ser ciclados entonces en los derivados de fórmula III de acuerdo con la técnica de reacción general 10. La función amina de los compuestos de fórmula III-3 pueden ser protegidos de acuerdo con la técnica de reacción general 7 y la función del alcohol puede ser transformada en la amina correspondiente de acuerdo con las técnicas de reacción generales 2 y 3 y además es ciclada de acuerdo con las técnicas de reacción general 10a o 16. Los derivados resultantes de fórmula III-5 en la que A es NH pueden ser protegidos opcionalmente de acuerdo con la técnica de reacción general 7 y finalmente el grupo protector sobre la amina primaria es retirada de acuerdo con la técnica de reacción general 1.

Los compuestos de fórmula III en la que m es 0 y n y p son cada uno 1 pueden ser preparados como se describe en el Esquema 4 en el presente documento a continuación.

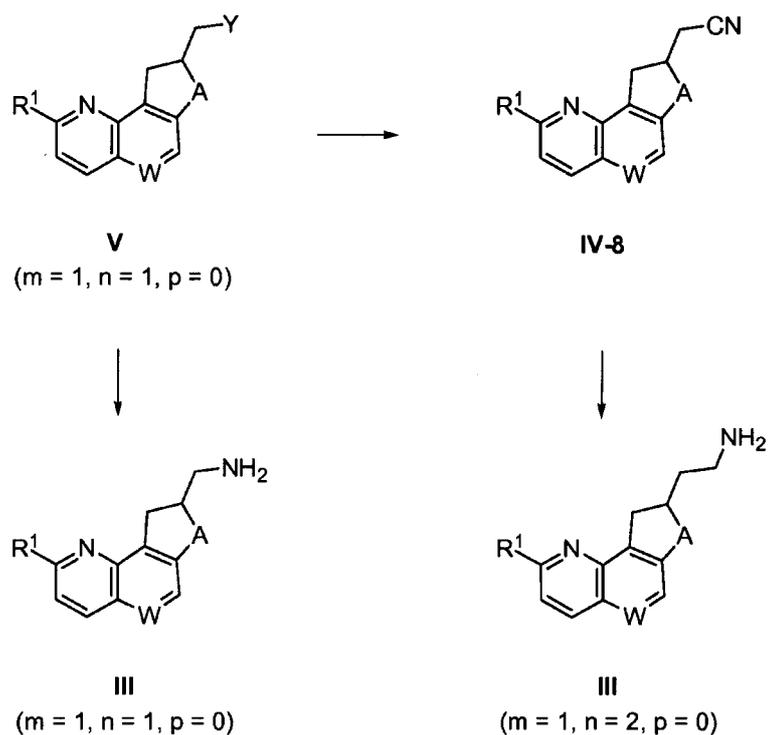


Esquema 4

En el Esquema 4, R^c representa alquilo, X^1 representa halógeno tal como flúor, bromo o cloro y PG^3 representa un grupo protector de amino tal como Cbz, Boc, Fmoc o bencilo.

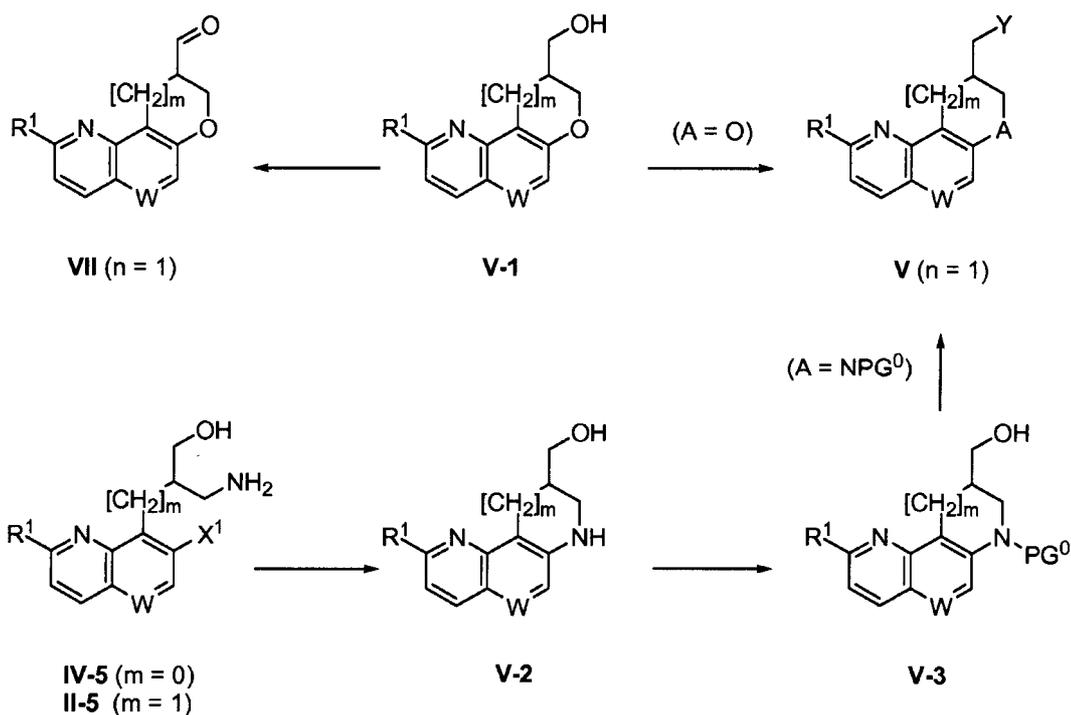
- 5 Los intermedios de fórmula III-1 se pueden hacer reaccionar con la N-(bromometil)ftalimida (comercial) en presencia de una base fuerte tal como LiHDMS por debajo de $-50\text{ }^\circ\text{C}$ en un disolvente seco tal como THF. Los derivados de ftalimido resultantes de fórmula IV-1 se pueden hacer reaccionar con un derivado de hidrazina tal como un hidrato de hidrazina o N-metil hidrazina en un disolvente tal como etanol o DCE a entre $40\text{ }^\circ\text{C}$ y $80\text{ }^\circ\text{C}$ produciendo los derivados de amino correspondientes de fórmula IV-2, que pueden ser protegidos siguiendo la técnica de reacción general 7. Los intermedios de fórmula IV-3 pueden ser reducidos siguiendo la técnica de reacción general 8, el grupo protector puede ser retirado siguiendo la técnica de reacción general 1, y los compuestos pueden ser cerrados en el anillo entonces utilizando la técnica de reacción general 10 para dar los compuestos deseados de fórmula III en la que A es O. Los compuestos de fórmula III en la que A es NH o NPG^0 pueden ser obtenidos por la transformación de los derivados del alcohol de fórmula IV-4 en los derivados de amino correspondientes de fórmula IV-6 de acuerdo con las técnicas de reacción general 2 y 13 seguido por ciclación de acuerdo con la técnica de reacción general 10. Los derivados resultantes de fórmula IV-7 en la que A es NH pueden ser protegidos opcionalmente de acuerdo con la técnica de reacción general 2 y finalmente el grupo protector sobre la amina primaria puede ser retirado de acuerdo con la técnica de reacción general 1.

- 20 Los compuestos de fórmula III en la que p es 0, m es 1 y n es 1 o 2 pueden ser preparados como se describe en el Esquema 4a en el presente documento a continuación.



Esquema 4a

- 5 Los compuestos de fórmula V en la que m es 1, n es 1, p es 0, Y es OSO₂R^a en la que R^a representa metilo, trifluorometilo o toliilo, A es O o NPG⁰ en la que PG⁰ es un grupo protector de amino tal como Cbz, Boc, Fmoc o bencilo se pueden hacer reaccionar con un cianuro de metal alcalino, produciendo los derivados de nitrilo correspondientes de fórmula IV-8 que pueden ser transformados adicionalmente en los derivados de amina correspondientes de fórmula III en la que m es 1, n es 2 y p es 0 por la reacción con un reactivo de hidruro tal como LAH. Los compuestos de fórmula V también pueden ser transformados en los derivados de amina correspondientes de fórmula III en la que m y n son cada uno 1 y p es 0 de acuerdo con las técnicas de reacción general 2 y 13.
- 10 Los compuestos de las fórmulas V y VII en la que n es 1 y p es 1 pueden ser preparados como se describe en el Esquema 5 en el presente documento a continuación.



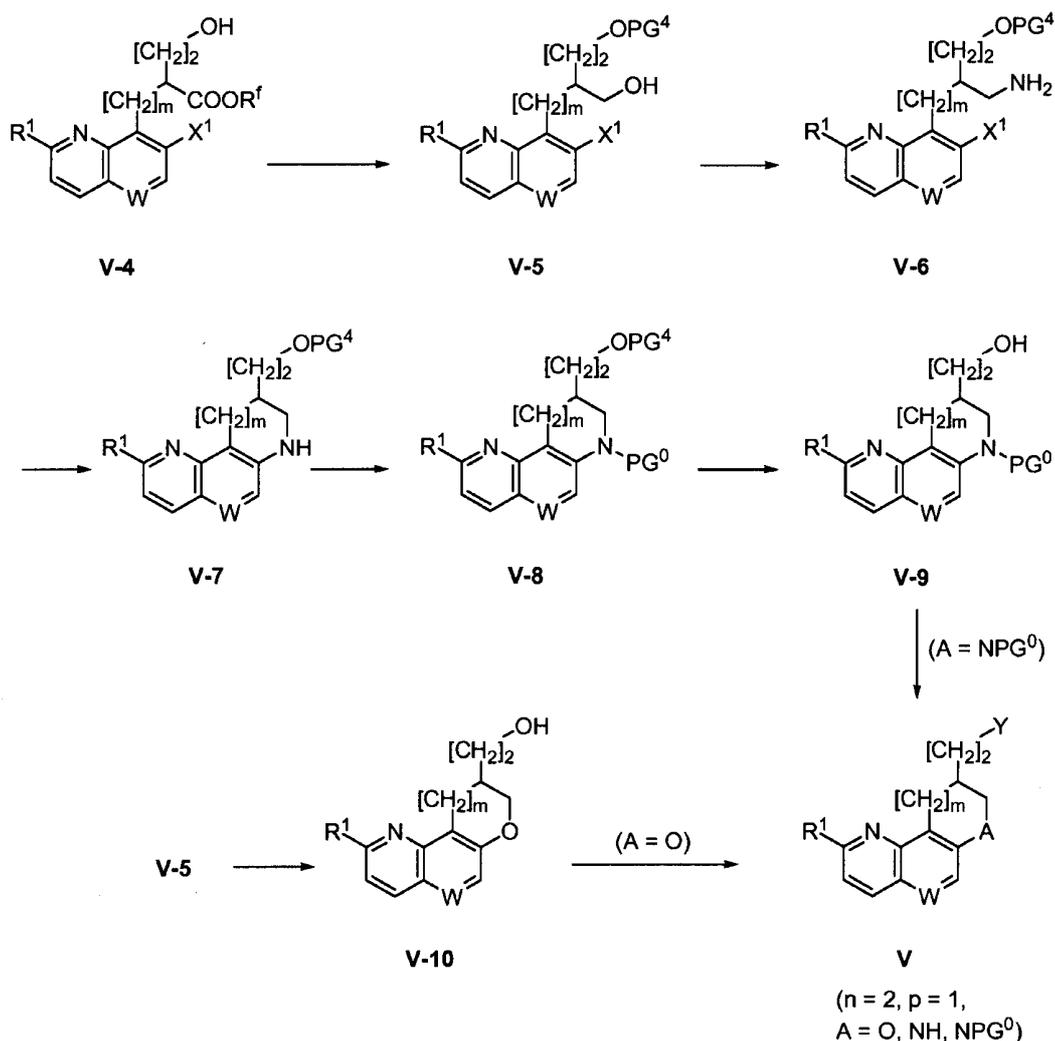
Esquema 5

En el Esquema 5, PG^0 representa un grupo protector de amino tal como Boc, Fmoc, Cbz o bencilo y X^1 representa halógeno tal como flúor o bromo.

5 Los compuestos de fórmula B en la que A es O, m es 0 o 1 y n es 1 y los compuestos de fórmula VII en la que m es 0 o 1 y n es 1 pueden ser obtenidos de los derivados de alcohol correspondientes de fórmula V-1 ya sea por la activación de la función del alcohol o la oxidación en los aldehídos correspondientes, siguiendo las técnicas de reacción general 2 y 9 respectivamente.

10 Los compuestos de fórmula V en la que A es $N-PG^0$, m es 0 o 1 y n es 1 pueden ser obtenidos por la activación de la función alcohol de los derivados de fórmula V-3 siguiendo la técnica de reacción general 2. Los alcoholes de partida de fórmula V-3 pueden ser obtenidos de los precursores de fórmula V-2 de acuerdo con la técnica de reacción general 7. Los compuestos de fórmula V-2 pueden ser obtenidos de los compuestos de fórmula II-5 o IV-5 por ciclación utilizando la técnica de reacción general 10a o 16. Los compuestos de fórmula V-2 también pueden ser obtenidos de los alcoholes protegidos correspondientes, obtenidos de los compuestos de fórmula II-5 o IV-6 siguiendo la técnica de reacción general 15, por ciclación intramolecular de acuerdo con la técnica de reacción general 16, seguido por la retirada de la protección del alcohol siguiendo la técnica de reacción general 11.

15 Aparte, los compuestos de fórmula V en la que n es 2 y p es 1 pueden ser preparados como se describe en el Esquema 5a en el presente documento a continuación.

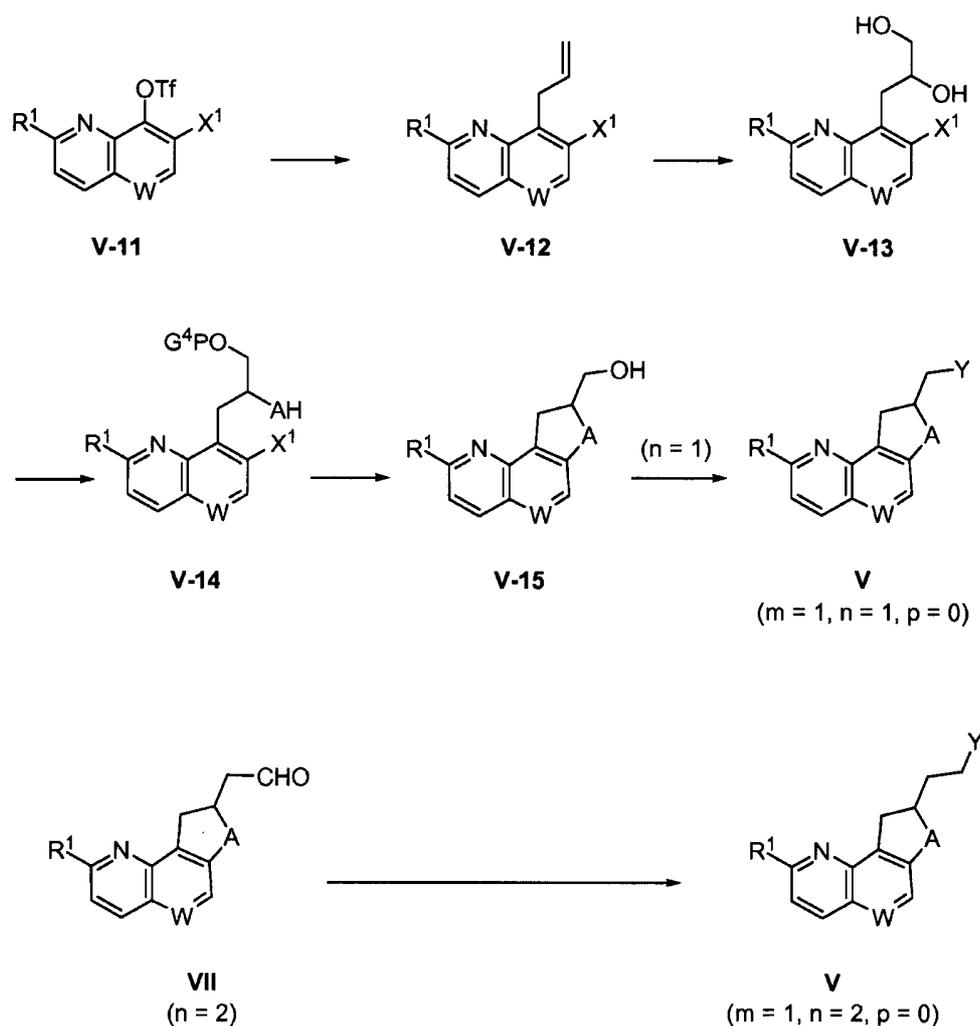


Esquema 5a

En el Esquema 5a, PG⁰ representa un grupo protector de amino tal como Boc, Fmoc, Cbz o bencilo, PG⁴ representa un grupo protector de hidroxilo tal como TBDMS o OCOR⁹ en la que R⁹ es alquilo, R¹ representa alquilo o bencilo y X¹ representa halógeno tal como flúor.

Los compuestos de fórmula V en la que A es N-PG⁰ pueden ser obtenidos a partir de los derivados de alcohol de fórmula V-4 después de la protección consecutiva de la protección del alcohol siguiendo la técnica de reacción general 15 y la reducción de la función éster siguiendo la técnica de reacción general 8. Los derivados de los alcoholes resultantes de fórmula V-5 pueden ser transformados en los derivados de amina correspondientes de fórmula V-6 siguiendo las técnicas de reacción general 2 y 13. Los derivados de amina de fórmula V-6 pueden ser ciclados en los derivados de fórmula V-7 por el tratamiento con una base tal como DIPEA o K₂CO₃ (si W es N), o siguiendo la técnica de reacción general 16 (si W es CH). Los derivados tricíclicos de fórmula V-7 pueden ser transformados en los compuestos de fórmula V-8 siguiendo la técnica de reacción general 7 y el grupo protector del alcohol puede ser retirado siguiendo la técnica de reacción general 11. Los derivados de alcohol resultantes de fórmula V-9 pueden ser transformados entonces en los derivados deseados de fórmula V en la que A es NPG⁰ siguiendo la técnica de reacción general 2. Los derivados de fórmula V-5 también pueden ser ciclados directamente utilizando las técnicas de reacción general 10a o 16, después de la retirada del grupo protector de alcohol siguiendo la técnica de reacción general 11, los derivados intermedios de fórmula V-10 que pueden ser transformados además en los derivados de fórmula V en la que A es O utilizando la técnica de reacción general 2.

Los compuestos de fórmula V en la que m es 1, n es 1 o 2 y p es 0 pueden ser preparados como se describe en el Esquema 5b en el presente documento a continuación.



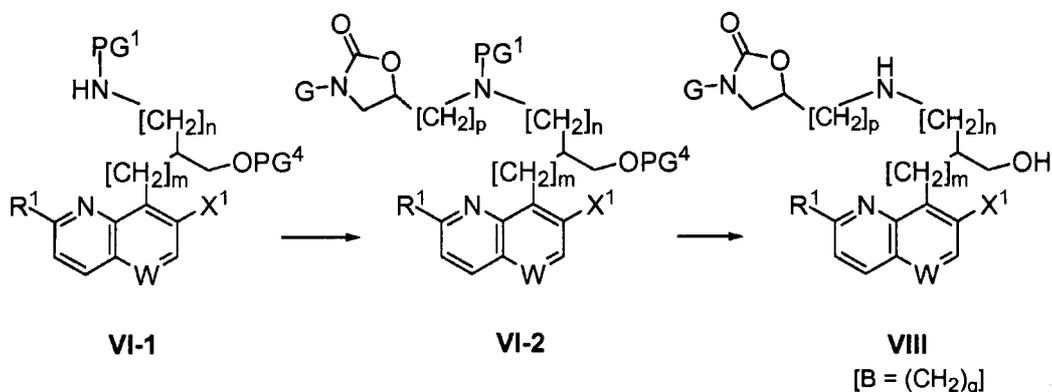
Esquema 5b

En el Esquema 5b, A representa O, NH o N-PG⁰ en la que PG⁰ un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz, Fmoc o bencilo, PG⁴ representa un grupo protector de hidroxi tal como TBDMS u OCOR⁹ en la que R⁹ es un alquilo y X¹ representa halógeno tal como cloro.

Los derivados de triflato de fórmula V-11 (por ejemplo el éster 3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ílico del ácido trifluorometanosulfónico; preparado de acuerdo con el documento WO 2004/058144) pueden ser transformados en los derivados de alilo correspondientes de fórmula V-12 después de la reacción con aliltributil-estaño en presencia de un catalizador de paladio de acoplamiento cruzado tal como Pd(PPh₃)₄. Estos intermedios pueden ser transformados en los dioles correspondientes de fórmula V-13 utilizando la técnica de reacción general 5. La función del alcohol primario de estos últimos puede ser protegida utilizando la técnica de reacción general 15, produciendo los intermedios de fórmula V-14 en la que A es O. Estos derivados pueden ser transformados en los intermedios correspondientes de fórmula V-14 en la que A es NH utilizando las técnicas de reacción general 2 y 13. Los intermedios de fórmula V-14 pueden ser ciclados en los derivados de fórmula V-15 utilizando la técnica de reacción general 10 si A es O, o la técnica de reacción general 10a o 16 si A es NH. En el caso en la que A es NH, un grupo protector de amino (PG⁰) debe ser introducido utilizando la técnica de reacción general 7. La función alcohol de los intermedios de fórmula V-15 pueden ser activada utilizando la técnica de reacción general 2, produciendo los intermedios de fórmula V en la que n es 1. Los intermedios de fórmula V en la que n es 2 pueden ser obtenidos por la reducción de los aldehídos correspondientes de fórmula VII en la que n es 2 utilizando la técnica de reacción general 8 seguido por la activación del alcohol utilizando la técnica de reacción general 2.

Los compuestos de fórmula VII pueden ser obtenidos por la oxidación de los derivados del alcohol correspondiente de las fórmulas V-1, V-3, V-9, V-10 y V-15 utilizando la técnica de reacción general 9 o, en el caso de los compuestos de fórmula VII, en la que m es 1, n es 2 y p es 0, por la reducción de los derivados de nitrilo de fórmula IV-8 con DIBAH.

Los compuestos de fórmula VIII en la que B es $(\text{CH}_2)_q$ pueden ser preparados como se describe en el Esquema 6 en el presente documento a continuación.



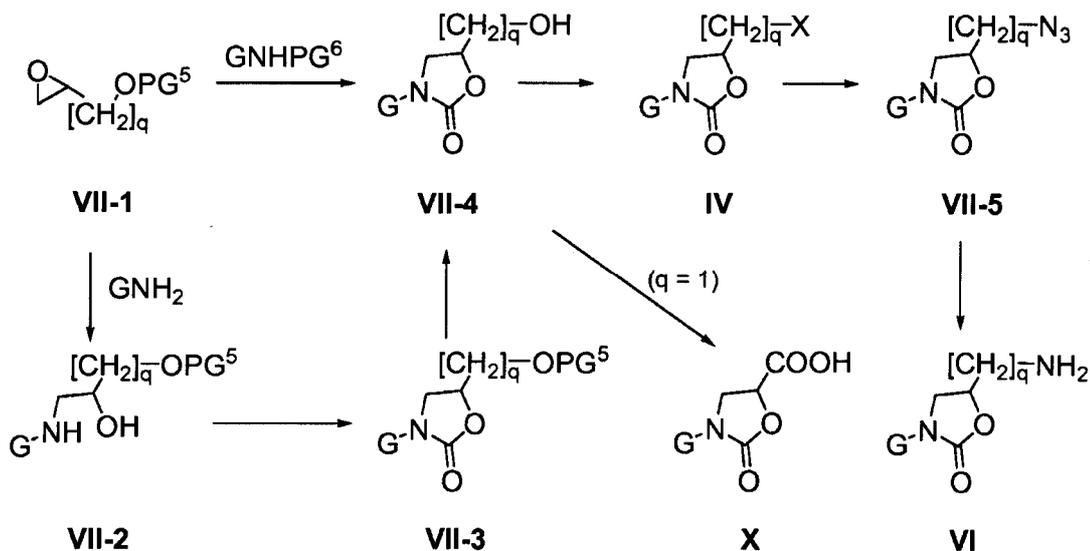
Esquema 6

- 5 En el Esquema 6, X^1 es un halógeno tal como flúor, cloro o bromo, PG^1 es un grupo protector de amino tal como Boc o Cbz y PG^4 es un grupo protector de hidroxilo tal como TBDMS.

Los derivados de fórmula VI-1 pueden ser transformados en los derivados correspondientes de fórmula VI-2 siguiendo los mismos procedimientos como se describieron en el Esquema 1 para la preparación de los compuestos de fórmula II. Los compuestos de fórmula VIII en la que B es $(\text{CH}_2)_q$ pueden ser obtenidos entonces por la desprotección de los compuestos de fórmula VI-2 utilizando las técnicas de reacción general 1 y 11.

Los compuestos de fórmula VIII en la que B es CO pueden ser obtenidos por la retirada del grupo protector de amino de los compuestos de fórmula VI-1 mencionados anteriormente utilizando la técnica de reacción general 1 seguido por la formación de la amida correspondiente por la reacción con los compuestos de fórmula X de acuerdo con la técnica de reacción general 17. Los compuestos de fórmula VIII pueden ser obtenidos entonces por la desprotección de los compuestos de fórmula VI-2 utilizando la técnica de reacción general 11.

Los compuestos de fórmulas IV, VI y X pueden ser preparados como se describe en el Esquema 7 en el presente documento a continuación.



Esquema 7

- 20 En el Esquema 7, PG^5 representa un grupo protector de hidroxilo tal como TBDMS o OCOR^9 en la que R^9 es alquilo, PG^6 es COOR^1 en la que R^1 es alquilo o bencilo y X representa un halógeno tal como yodo o bromo, o un grupo de fórmula OSO_2R^a en la que R^a representa metilo, trifluorometilo o toliolo.

Los epóxidos de fórmula VII-1 en la que PG^5 es OCOR^9 (por ejemplo, butirato de glicidilo, comercial; o butirato de 3,4-epoxibutilo, preparado de acuerdo con J. Am. Chem. Soc. (2005), 127(32), 11426-11435) se puede hacer

reaccionar con los carbamatos de fórmula GNHPG⁶ (en la que PG⁶ representa COOMe, Cbz o Boc) de acuerdo con la técnica de reacción general 12, produciendo las oxazolidinonas de fórmula VII-4. Como alternativa, los epóxidos de fórmula VII-1 en la que PG⁵ es un grupo protector de sililo (por ejemplo éter glicidil terc-butildimetilsilílico, comercial) se pueden hacer reaccionar con los derivados de anilina de fórmula GNH₂ produciendo los derivados de amino alcohol de fórmula VII-2. Estos aminoalcoholes pueden ser transformados en las oxazolidinonas de fórmula VII-3 de acuerdo con la técnica de reacción general 6 y el grupo protector de hidroxilo puede ser retirado entonces de acuerdo con la técnica de reacción general 11 para dar los compuestos de fórmula VII-4. Los alcoholes pueden ser transformados subsiguientemente en los derivados correspondientes de fórmula IV en la que X es OMs, OTs, OTf o I y en los derivados de azida correspondientes de fórmula VII-5 utilizando la técnica de reacción general 2. Los derivados de amina de fórmula VI pueden ser obtenidos entonces después de la reducción de los derivados de azida de fórmula VII-5 de acuerdo con la técnica de reacción general 13. Además, los ácidos de fórmula X pueden ser obtenidos por la oxidación de los alcoholes correspondientes de fórmula VII-4 en la que q es 1 utilizando la técnica de reacción general 18.

Los compuestos de fórmula IX pueden ser obtenidos por la protección de la función de amina de los compuestos de fórmula VIII en la que B es (CH₂)_q de acuerdo con la técnica de reacción general 7, la activación de la función del alcohol y la transformación en la azida correspondiente de acuerdo con la técnica de reacción general 2 y la transformación de la azida en la amina correspondiente de acuerdo con la técnica de reacción general 13.

Preparación de los compuestos de partida:

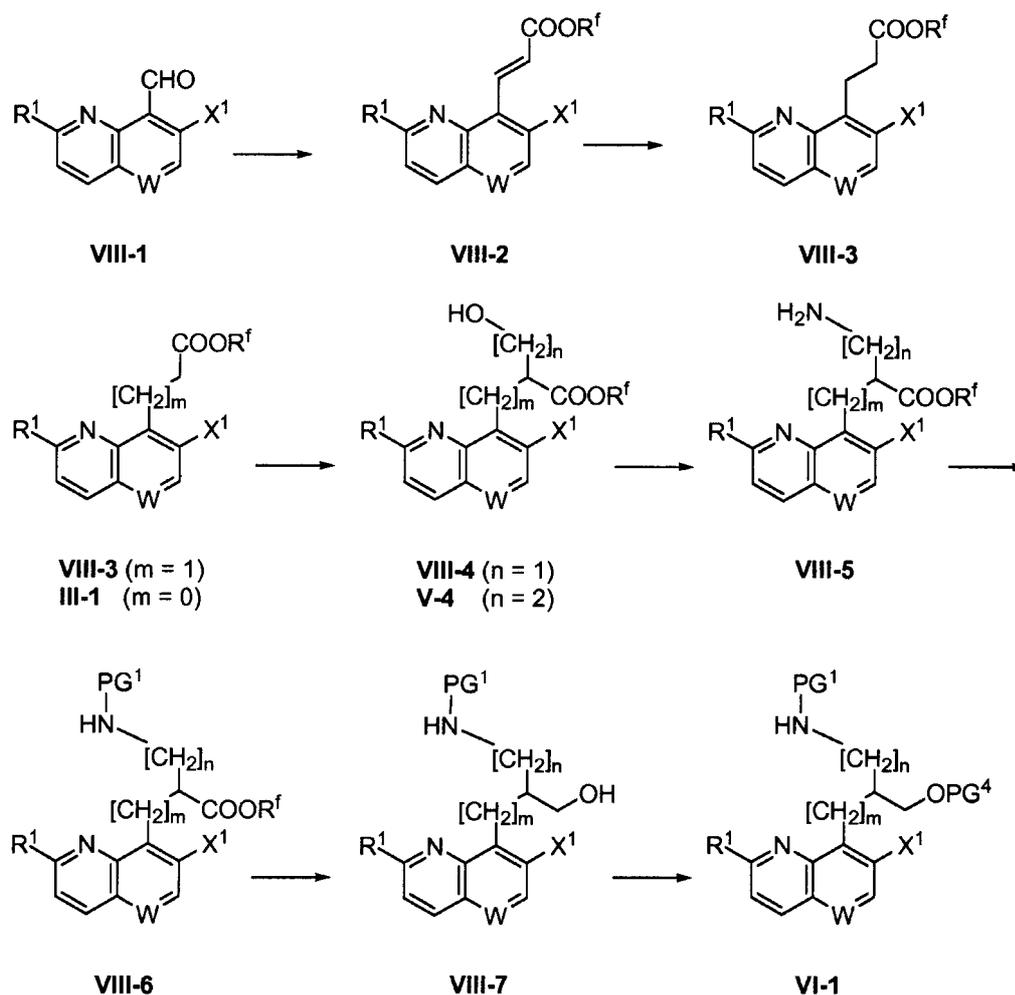
Los compuestos de fórmula I-1 en la que A es O se pueden hacer de los compuestos de fórmula III por la protección de la amina primaria de acuerdo con la técnica de reacción general 7.

Los compuestos de fórmula I-1 en la que A es N-PG⁰, PG⁰ es Boc, Cbz o Fmoc, se pueden hacer a partir de los compuestos de fórmula V siguiendo la formación consecutiva de la azida correspondiente (utilizando la técnica de reacción general 2) y la amina correspondiente (utilizando la técnica de reacción general 13) seguido por la protección de la amina primaria (utilizando la técnica de reacción general 7).

Los compuestos de fórmula II-1 en la que W es CH, R¹ es OMe y X¹ es F pueden ser preparados de acuerdo con el documento WO 2008/003690. Los compuestos de fórmula II-1 en la que W es N, R¹ es OMe y X¹ es F pueden ser preparados por la reducción de los derivados de formilo correspondientes (obtenidos de acuerdo con el documento WO 2006/032466) por medio de la reducción con NaBH₄, seguido por la reacción de los alcoholes bencílicos intermedios con PBr₃.

Los compuestos de fórmula III-1 en la que W es CH o N, R¹ es OMe y X¹ es F pueden ser preparados de acuerdo con el documento WO 2007/081597 y WO 2007/122258.

Los compuestos de fórmula V-4 y VI-1 pueden ser obtenidos como se describe en el Esquema 8 en el presente documento a continuación.



Esquema 8

En el Esquema 8, R¹ es alquilo, X¹ es halógeno, tal como flúor, cloro, o bromo, PG¹ es un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz, Fmoc o bencilo y PG⁴ es un grupo protector de hidroxilo tal como TBDMS.

- 5 Los compuestos de fórmula VIII-3 pueden ser obtenidos haciendo reaccionar los aldehídos de fórmula VIII-1 (por ejemplo R¹ = OMe, X¹ = F y W = N, preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466) con un alcóxycarbonilmetileno trifenilfosforano de acuerdo con la técnica de reacción general 14, seguido por la hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C. Los intermedios de fórmula VIII-4 o los compuestos de fórmula V-4 en la que m es 0 o 1 pueden ser obtenidos entonces haciendo reaccionar los
- 10 compuestos correspondientes de fórmula III-1 o VIII-3 con ya sea una solución de formaldehído acuosa u oxirano.

- Los derivados del alcohol de fórmula V-4 o VIII-4 pueden ser activados de acuerdo con la técnica de reacción general 2 y transformados en las aminas correspondientes de fórmula VIII-5 después de la reacción con azida de sodio y la conversión en la amina de acuerdo con la técnica de reacción general 13. Los derivados de amina de fórmula VIII-5 pueden ser protegidos utilizando la técnica de reacción general 7 y los ésteres resultantes de fórmula VIII-6 pueden ser reducidos en los alcoholes correspondientes de fórmula VIII-7 utilizando la técnica de reacción general 8. El alcohol primario de los compuestos de fórmula VIII-7 pueden ser protegidos de acuerdo con la técnica de reacción general 15, produciendo los compuestos de fórmula VI-1.
- 15

Finalmente, los compuestos de fórmula GNHPG⁶ pueden ser obtenidos a partir de los derivados disponibles comercialmente, correspondientes, de fórmula GNH₂ de acuerdo con la técnica de reacción general 7.

- 20 Las realizaciones particulares de la invención son descritas en los siguientes ejemplos, que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar su alcance en modo alguno.

Ejemplos

Todas las temperaturas están dadas en °C. Los compuestos están caracterizados por ¹H-RMN (300 MHz) (Varian

Oxford); o por ¹H-RMN (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los desplazamientos químicos están dados en ppm con relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, p = pentuplete, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, a. = ancho, las constantes de acoplamiento están dadas en Hz. Como alternativa, los compuestos están caracterizados por CL-EM (Sciex API 2000 con una bomba binaria de Agilent 1100 y DAD, utilizando columnas a base de RP-C18); por TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄); o por el punto de fusión. Los compuestos son purificados por cromatografía sobre gel de sílice de 60A. El NH₄OH cuando se utiliza para CC es acuoso al 25%. Los racematos pueden ser separados en sus enantiómeros como se describió anteriormente. Las condiciones preferidas del HPLC quiral son: columna ChiralPak AD (4,6 x 250 mm, 5 μm), utilizando una mezcla isocrática (por ejemplo a una relación de 10-90) del eluyente A (EtOH, en presencia de dietilamina en una cantidad por ejemplo de 0,1%) y el eluyente B (Hex), a ta, a una velocidad de flujo por ejemplo de 0,8 ml/min.

Procedimientos generales:

Procedimiento A: Reducción del éster de LAH:

A una solución del éster (1 mmol) en THF (15 ml), enfriada a 0 °C, se añade en una porción el LAH (3,5 eq.). La mezcla es agitada a la misma temperatura durante 15 a 60 minutos. Se añade agua cuidadosamente (0,46 ml), seguido por NaOH 2 M (0,80 ml) y agua (0,80 ml). Después de agitación durante 5 minutos, se añade Na₂SO₄ (1,2 g) y la mezcla se agita durante 15 minutos. Los sólidos se retiran por filtración y se lavan abundantemente con EA. El filtrado se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo es purificado entonces por CC.

Procedimiento B: desprotección de Boc:

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

Procedimiento C: ciclación intramolecular:

A una solución del alcohol en THF (6 ml) se añade KOtBu (2-4 eq.). La mezcla se agita en un vial de vidrio sellado a 65 °C hasta que se completa la reacción (casi 1 hora). Después de enfriamiento a ta, se añade agua y la mezcla se extrae con DCM. La fase acuosa se basifica con NH₄OH y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentran a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica a continuación por CC.

Procedimiento D: alquilación de las aminas con yoduros:

Una solución de amina (1 mmol), yoduro (1 ml) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calienta a 70 °C hasta que se completa la reacción (1-3 días). Después de enfriamiento, se añaden agua y EA y las fases se separan. La fase acuosa se extrae dos veces más con EA y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica a continuación por CC.

Procedimiento E: alquilación de aminas con mesilatos:

Una solución de la amina (1,0-2,3 mmol), el mesilato (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calienta a 70 °C hasta que se completa la reacción (2-5 días). Después de enfriamiento, se añaden agua y EA y las fases se separan. La fase acuosa se extrae dos veces más con EA y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3x) y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica a continuación por CC.

Procedimiento F: Protección de Boc:

A una solución de la amina en DCM o THF se añade TEA (1,5 eq.) y Boc₂O (1,05 eq.). La reacción se agita a ta hasta que se completa la reacción. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida.

Ejemplo 1: 6-((R)-5-(((R)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]-tiazin-3-ona:

1.i. éster etílico del ácido rac-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico

A una solución de LiHMDS (1 M, 20 ml) enfriada a -78 °C, se añade por goteo una solución del éster etílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (2,01 g, 9,26 mmol; preparado de acuerdo con Tetrahedron Lett. (2003), 44(14), 2807) en THF (20 ml). La solución se agita a la misma temperatura durante 90 minutos. Se añade rápidamente una solución de la 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-quinolina (2,5 g, 1 eq., preparada de acuerdo con el documento WO 2007/081597) en THF (10 ml) y la reacción procedió 2 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de -50 °C. Se añaden agua (100 ml) y EA (200 ml). Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por CC (Hept-EA 2-1) para dar el compuesto intermedio del título como un aceite de color amarillo claro que se solidifica después del reposo a ta durante un día (2,83 g, 75% de rendimiento). EM (IEN, m/z): 407,3 [M+H]⁺.

1. ii éster *terc-butílico del ácido rac-[3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-hidroximetil-propil]-carbámico*

Partiendo del compuesto intermedio 1.i y utilizando el procedimiento A, el compuesto intermedio del título se obtuvo como un aceite incoloro (534 mg, 93% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 365,1 [M+H]⁺.

5 1. iii. *Rac-2-aminometil-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propan-1-ol:*

Partiendo del compuesto intermedio 1.ii y utilizando el procedimiento B, el compuesto intermedio del título se obtuvo como un aceite incoloro (311 mg, 52% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 265,3 [M+H]⁺.

1. iv. *Rac-C-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-il)-metilamina:*

10 Partiendo del compuesto intermedio 1.iii y utilizando el procedimiento C, el compuesto intermedio del título se obtiene como un aceite incoloro (120 mg, 47% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 245,3 [M+H]⁺.

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

15 Una suspensión de la 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (18,0 g, 100 mmol; comercial) y Ca(OTf)₂ (0,5 eq.) en MeCN (800 ml) se calienta a 50 °C durante 1 h. Se añadió (S)-epiclorhidrina (18,5 g, 200 mmol) y la mezcla se agita durante 72 h y a 45 °C durante 24 h. Las sustancias volátiles fueron retiradas a presión reducida. Después del trabajo de la manera acostumbrada en fase acuosa y extracción con EA, el compuesto intermedio del título se cristaliza a partir de EA para dar un sólido beige (17,38 g, 64% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 273,2 [M+H]⁺.

20 1.iv. *6-((S)-5-clorometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Una solución del compuesto intermedio 1.v (17,38 g, 63,8 mmol) en THF (300 ml) se trata con CDI (1,2 eq.) y se agita a ta durante 30 minutos y a 50 °C durante 5 h. La mezcla se concentra, se diluye con EA y se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por CC (EA/Hept 2:1, EA) para dar el compuesto intermedio del título como un sólido de color amarillo claro (14,0 g, 74% de rendimiento).
25 EM (IEN, m/z): 299,1 [M+H]⁺.

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

30 Una mezcla del compuesto intermedio 1.vi (14,0 g, 46,9 mmol) y NaI (3 eq.) en 2-butanona (150 ml) se calienta a 85 °C durante 2 días. Después de enfriamiento a ta la mezcla se diluye con 10% de Na₂S₂O₃ (300 ml) y éter/EA (100 ml). La mezcla se agita vigorosamente durante 10 minutos y se filtra. Los sólidos se lavaron completamente con agua y éter y se seca en HV para dar un sólido beige claro. Las fases de los filtrados combinados se separan y la fase orgánica se lava con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran para dar un sólido beige claro. Los sólidos de ambos procedimientos se combinaron para dar el compuesto intermedio del título como un sólido beige claro (15,0 g, 82% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 391,4 [M+H]⁺.

35 1.viii. *6-((R)-5-(((RS)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]-tiazin-3-ona:*

Partiendo de los intermedios 1.iv y 1.vii y utilizando el procedimiento D, el compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro (40 mg, 36% de rendimiento).
40 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,39 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,95 (m, 6H), 3,60-3,30 (m, 5H), 2,91 (m, 4H), 2,26 (m, 1H).
EM (IEN, m/z): 506,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: 6-((R)-5-(((RS)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona:

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

45 A una solución del *terc-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano* (comercial; 13,0 g, 69 mmol) en MeCN (220 ml) se añade LiClO₄ (22 g, 207 mmol). Se añade 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (comercial; 11,45 g, 64 mmol) y la mezcla se agita a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/25/2 hasta 1000/100/2) para dar el compuesto intermedio del título como una espuma pardo clara (11,16 g, 44% de rendimiento).
50 EM (IEN, m/z): 353,3 [M+H]⁺.

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

Una solución del compuesto intermedio 2.i (11,16 g, 30 mmol) y CDI (5,57 g, 33 mmol) en THF (130 ml) se calienta a 50 °C durante 2 h; la mezcla se concentra al vacío y se reparte entre EA y agua. Algo del producto cristalizado se filtra y se lava con H₂O y EA para dar 5,21 g del sólido. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por CC (DCM/MeOH 1000:50:4) para dar 2,28 g adicionales del producto como un sólido incoloro (total: 7,49 g, 63% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 379,2 [M+H]⁺.

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

Una suspensión del compuesto intermedio 2.ii (11,49 g, 29,1 mmol) en THF (30 ml) se trata con TBAF (1 M en THF, 29,1 ml). La solución amarilla se agita a 0 °C durante 3 h y luego se reparte entre agua y EA. Algo del producto cristalizado se filtra y se lava con H₂O y EA para dar 6,49 g de un sólido de color blanquecino. La fase acuosa se extrae con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto sin refinar se tritura con EA para dar 1,23 g de un sólido de color blanquecino (total: 7,72 g, 95% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 265,5 [M+H]⁺.

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

Una suspensión del compuesto intermedio 2.iii (5,45 g, 20,6 mmol) en DCM anhidro (110 ml) se trata con DIPEA (3,5 eq.) y la mezcla se enfría a 0 °C. Se añade por goteo Ms₂O (1,5 eq.). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 15 minutos. Se añade agua y se continúa la agitación durante 15 minutos a ta. El producto precipitado se filtra, se lava con agua y DCM, y se tritura con DCM/MeOH/NH₄OH (100/25/2) para dar el compuesto intermedio del título como un sólido incoloro (3,75 g, 53% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,72 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1 H), 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): 343,3 [M+H]⁺.

2.v. 6-((R)-5-(((RS)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Partiendo de los intermedios 1.iv y 2.iv y utilizando el procedimiento E, el compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro (9 mg, 11% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 490,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: 6-((R)-5-(((RS)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil)-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

3.i. (3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-metanol:

A una suspensión enfriada con hielo del 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (5 g, 24,25 mmol; preparado como en el documento WO 2006/032466) en MeOH (180 ml) se añade NaBH₄ (1,03 g, 26,68 mmol, 1,1 eq.) en una porción. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calienta a ta. Se añade agua (180 ml) y las sustancias volátiles se retiran a presión reducida. El residuo se retira por filtración y se lava con agua. El filtrado acuoso se extrae dos veces con EA (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (120 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para dar un sólido amarillo. El residuo se purifica por CC (hept-EA 1:1) para dar el compuesto intermedio del título como un sólido amarillo claro (4,01 g, 79% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 209,4 [M+H]⁺.

3.ii. 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina:

A una solución del compuesto intermedio 3.i (4,01 g, 19,2 mmol) en DMF (28,5 ml) se añade PBr₃ a ta (2 ml). Después de agitación, la reacción a ta durante 80 minutos, se añade agua (95 ml) y NaHCO₃ saturado (casi 45 ml) hasta que no se observó ninguna evolución gas de ningún modo. El sólido que se formó se retira por filtración y se lava con agua. El sólido se recibe en EA (250 ml) se seca sobre MgSO₄, y la solución se filtra directamente a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentra a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (4,60 g, 88% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 270,9 [M+H]⁺.

3.iii. Éster etílico del ácido rac-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico

A una solución de LiHMDS (1 M, 17 ml), enfriada a -78 °C, se añade por goteo una solución de éster etílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (1,7 g, 7,8 mmol; preparada de acuerdo con Tetrahedron Lett. (2003), 44(14), 2807) en THF (20 ml). La solución se agita a la misma temperatura durante 90 minutos. Se añade rápidamente una solución del compuesto intermedio 3.ii. (2,1 g, 7,8 mmol) en THF (10 ml) y la reacción procedió 2 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de -50 °C. Se añaden agua (100 ml) y EA (200 ml). Las dos capas se decantan y la fase acuosa se extrae con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por CC (Hept-EA 2:1) para dar el compuesto intermedio del

título como un aceite amarillo claro (2,38 g, 75% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 408,6 [M+H]⁺.

3.iv. *Éster terc-butílico del ácido rac-[3-(3-fluoro-6-metoxi[1,5]naftiridin-4-il)-2-hidroximetil-propil]-carbámico*

5 Partiendo del compuesto intermedio 3.iii y utilizando el procedimiento A, el compuesto del título se obtiene como un aceite amarillo claro (1,59 mg, 74% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 366,2 [M+H]⁺.

3.v. *rac-aminometil-3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-1-ol:*

10 Partiendo del compuesto intermedio 3.iv y utilizando el procedimiento B, el compuesto intermedio se obtiene como un aceite amarillo (688 mg, 100% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 266,2 [M+H]⁺.

3.vi. *rac-C-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-il)-metilamina:*

Partiendo del compuesto intermedio 3.v y utilizando el procedimiento C, el compuesto intermedio se obtiene como un aceite amarillo (150 mg, 52% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 246,3 [M+H]⁺.

15 3.vii. *6-((R)-5-[[[(RS)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

Partiendo de los intermedios 3.vi y 2.iv y utilizando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (47 mg, 26% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 492,0 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 4: 6-((R)-5-[[[(RS)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

Partiendo de los intermedios 3.vi y 1.vii y utilizando el procedimiento D, el compuesto del título se obtiene como una espuma amarilla clara (31 mg, 25% de rendimiento).

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,06 (m, 5H), 3,86 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,29 (m, 1H).
EM (IEN, m/z): 508,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: 6-((R)-5-[[[(RS)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

30 5.i. *rac-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-metanol:*

A una solución del compuesto intermedio 3.v (298 mg, 1,12 mmol) en NMP (8 ml) se añade DIPEA (1,2 eq.). La mezcla se agita en un vial de vidrio sellado a 90 °C durante 6 h. Después de enfriamiento a ta, se añade agua y la mezcla se extrae con EA (2 x). La capa orgánica se lava varias veces con agua y una vez con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:100:8) para dar el compuesto intermedio del título como una espuma incolora (84 mg, 30% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 246,1 [M+H]⁺.

5.ii. *rac-C-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-metilamina:*

40 Se disuelve PPh₃ (143 mg, 0,54 mmol) en THF (2 ml) y luego se enfría 0 °C. Luego se añade DIAD (116 mg, 0,54 mmol) por medio de una jeringa a 0 °C. Después que la solución se agita durante 15 minutos (suspensión amarilla), se añade lentamente una solución del compuesto intermedio 5.i (88 mg, 0,36 mmol) en THF (1 ml), seguido inmediatamente por DPPA (151 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a ta y se agita durante 4 h. La mezcla se concentra y el residuo se filtra sobre una almohadilla corta de gel de sílice utilizando EA como el eluyente. La solución se concentra y el compuesto intermedio de azida sin refinar, resultante, se disuelve en THF (1,5 ml). A esta solución se añade PPh₃ (194 mg, 0,74 mmol) y agua (0,67 ml, 10 eq.). La mezcla se calienta a 50 °C
45 durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se recibe en DCM y se extrae con ácido cítrico al 10% (2x). Las fases orgánicas combinadas se basifican con NH₄OH y luego se extraen con DCM-MeOH 9:1 (3x). Las fases orgánicas combinadas se concentran y el residuo se purifica por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:100:8 hasta 1000:200:16) para dar el compuesto intermedio del título como un sólido amarillo (31 mg, 35% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 245,2 [M+H]⁺.

50 5.iii. *6-((R)-5-[[[(RS)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Partiendo de los intermedios 5.ii y 1.vii y utilizando el procedimiento D, el compuesto del título fue obtenido como una espuma amarilla clara (14 mg, 21% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 507,1 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 6: 6-((R)-5-[[2-((RS)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;**

6.i. *Éster metílico del ácido rac-3-ciano-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico*

10 A una solución del éster metílico del ácido (7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acético (1,0 g, 4,0 mmol; preparado como en el documento WO 2007/081597) en THF (10 ml) enfriado a -78 °C se añade LiHMDS (1 M, 4,43 ml, 1,2 eq.) por goteo durante 15 minutos. La mezcla naranjada resultante se agita a -78 °C durante 2 h. Se añade por goteo bromoacetronitrilo (1.,5 eq.) durante 20 minutos y se continua la agitación a -78 °C durante unas 2 h adicionales. La reacción se inactiva con agua y se extrae con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por CC (Hept/EA 2:1 hasta 1:1, para dar el compuesto intermedio del título como un sólido incoloro (953 mg, 82% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 289,4 [M+H]⁺.

15 6.ii. *rac-4-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-butan-1-ol:*

20 A una solución de AlCl₃ (967 mg, 7,25 mmol) en Et₂O (50 ml) enfriado a -78 °C se añade LAH (1 M en THF, 7,25 ml) dentro de 10 minutos. Después de agitación durante 15 minutos a -78 °C, se añade una suspensión del compuesto intermedio 6.i (950 mg, 3,30 mmol) en Et₂O (40 ml) dentro del transcurso de 15 minutos. La suspensión resultante luego se agita a ta durante 4 h, se enfría a 0 °C, y se inactiva con Na₂SO₄ saturado. La mezcla se basifica con NH₄OH y se extrae con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar el compuesto intermedio como un aceite amarillo (870 mg, 100% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 265,3 [M+H]⁺.

6.iii. *rac-2-(2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamina:*

25 Partiendo del compuesto intermedio 6.ii y utilizando el procedimiento C, el compuesto del título se obtiene como una espuma amarilla (236 mg, 96% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 245,1 [M+H]⁺.

6.iv. 6-((R)-5-[[2-((RS)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

30 Partiendo de los intermedios 6.iii y 1.vii y utilizando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo como una espuma de color blanquecino (18 mg, 8% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 507,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: 6-((R)-5-[[2-((RS)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

35 Partiendo de los intermedios 6.iii y 2.iv y utilizando el procedimiento E, el compuesto intermedio se obtiene como una espuma de color amarillo claro (14 mg, 6% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 490,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: 6-((R)-5-[[[(RS)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

8.i *éster metílico del ácido rac-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico*

40 A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 9,6 ml) se añade a -78 °C una solución del éster metílico del ácido (7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acético (2,0, 8,0 mmol; preparado como en el documento WO 2007/081597) en THF (16 ml) durante 10 minutos. Después de agitación de la mezcla anaranjada resultante durante 1 h a -78 °C, se añade por goteo una solución de N-(bromometil)ftalimida (1,2 eq.) en THF (16 ml) durante 10 minutos. La mezcla se agita 1 h a -78 °C y luego a ta toda la noche. La solución amarilla se inactiva con HCl 1 N (80 ml) y luego se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄, se concentran y se purifican por CC (Hept/EA 1:1 para dar 1,89 g de un sólido amarillo que se recristaliza a partir de EA/MeOH/NH₄OH (90:10:1) para dar el compuesto intermedio del título como un sólido incoloro (924 mg, 28% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 409,3 [M+H]⁺.

8.ii. *éster metílico del ácido rac-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico*

50 A una suspensión del intermedio 8.i (774 mg, 1,90 mmol) en EtOH (10 ml) se añade por goteo el monohidrato de hidrazina (0,46 ml, 5 eq.) a ta. La mezcla se agita durante 2 h a ta. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo incoloro se recibe en EA y ácido cítrico al 10%. Las fases se separan y la fase acuosa se lava con EA. Se desechan las fases orgánicas. La fase acuosa que contiene el producto se vuelve a basificar con NH₄OH y se extrae

dos veces con DCM. Las fases de DCM combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran para dar un sólido de color amarillo claro (526 mg). La amina libre así obtenida fue protegida con Boc de acuerdo con el procedimiento F para dar el compuesto intermedio del título como una espuma amarilla clara (656 mg, 92% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 379,1 [M+H]⁺.

5 *8.iii. éster terc-butílico del ácido rac-[2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-3-hidroxi-propil]-carbámico*

Partiendo del compuesto intermedio 8.ii y utilizando el procedimiento A, el compuesto del título fue obtenido como una espuma de color amarillo claro (675 mg, 81% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 351,3 [M+H]⁺.

8.iv. rac-3-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propan-1-ol:

10 Partiendo del compuesto intermedio 8.iii y utilizando el procedimiento B, el compuesto del título fue obtenido como un aceite amarillo claro (266 mg, 92% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 251,1 [M+H]⁺.

8.v. rac-C-(2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-metilamina:

15 Partiendo del compuesto intermedio 8.iv y utilizando el procedimiento C, el compuesto del título fue obtenido como un aceite amarillo (59 mg, 24% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 231,4 [M+H]⁺.

8.vi. 6-((R)-5-[[[(RS)-2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

20 Partiendo de los intermedios 8.v y 1.vii y utilizando el procedimiento D, el compuesto del título se obtiene como una espuma de color blanquecino (9 mg, 15% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 492,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 9: 6-((R)-5-[[2-((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

9.i. Éster etílico del ácido rac-3-ciano-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico

25 Se añade LiHMDS en THF (1 M; 12,5 ml) a -78 °C durante 15 minutos a una solución del éster etílico del ácido (3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acético (3,00 g; preparado en analogía con el éster metílico correspondiente descrito en el documento WO 2007/122258) en THF (30 ml). La mezcla anaranjada resultante se agita a -78 °C durante 2 h. Se añade por goteo el bromoacetonitrilo (1,13 ml) y la mezcla de reacción se agita adicionalmente a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El producto sin refinar se purifica por CC (Hept/EA 2:1 hasta 1:1) produciendo un aceite amarillo (3,09 g, 89,7% de rendimiento).
30 EM (IEN, m/z): 304,4 [M+H]⁺.

9.ii. rac-4-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-butan-1-ol:

35 Una solución de LAH en THF (1 M; 22 ml) se añade por goteo a -78 °C a una solución de AlCl₃ en Et₂O (100 ml). Después de agitación durante 15 minutos se añade por goteo una solución del compuesto intermedio 9.i (3,0 h) en Et₂O (140 ml). Después de agitación adicional a -78 °C durante 1 h, la suspensión se deja que alcance 0 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se trata consecutivamente con una solución de Na₂SO₄ saturada, agua y NH₄OH acuoso antes de la extracción con EA. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto sin refinar se purifica por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:100:8 hasta 1000:200:16), produciendo un aceite amarillo (1,0 g, 38% de rendimiento).
40 EM (IEN, m/z): 266,3 [M+H]⁺.

9.iii. rac-2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamina:

45 El tBuOK (840 mg) se añade a una solución del compuesto intermedio 9.ii (994 mg) en THF (16 ml). La mezcla se agita en un vial de vidrio sellado a 70 °C durante 10 minutos. Después de enfriamiento a ta, se añade agua, y la mezcla se extrae con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:100:8), produciendo un aceite amarillo (330 mg; 36,4% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 246,3 [M+H]⁺.

50 *9.iv. 6-((R)-5-[[2-((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Partiendo de los intermedios 1.vii (74,2 mg) y 9.iii (45 mg) y utilizando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo como una espuma amarilla (18 mg, 21% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 508,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 10: 6-((R)-5-{[2-((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

5 Partiendo de los intermedios 2.iv. (55,8 mg) y 9.iii (40 mg) y utilizando el procedimiento D, el compuesto del título se obtiene como una espuma pardo clara (3 mg, 2% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 492,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[[2-((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona:

10 Partiendo del compuesto intermedio 9.iii (40 mg) y (5S)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(yodometil)-2-oxazolidinona (56 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034) y procediendo en analogía con el ejemplo 10, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (1 mg, 1% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 453,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: 6-((R)-5-{[2-((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

15 Partiendo del compuesto intermedio 9.iii (40 mg) y 6-((R)-5-yodometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (63 mg, preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034) y procediendo en analogía con el ejemplo 10, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (12 mg; 15% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 508,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: 6-((R)-5-[[2-((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

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

25 Una solución de (2R)-2-[2-[[terc-butildimetilsilil]-oxi]etil]oxirano (12,0 g, preparado de acuerdo con el documento WO 2007/144423) y 6-amino-4H-benzo[1,4-tiazin-3-ona (10,7 g, comercial), en EtOH/agua (9:1) se calienta a 80 °C durante 2 días. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se tritura en éter/MeOH y se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida, produciendo un aceite pardo (18,8 g, 83% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H]⁺.

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

30 Partiendo del compuesto intermedio 13.i (23,5 g), y CDI (7,97 g) y procediendo en analogía con el ejemplo 1, etapa 1.vi, el compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro (8,40 g, 42% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 409,3 [M+H]⁺.

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

Partiendo del compuesto intermedio 13.ii (8,4 g), y procediendo en analogía con el ejemplo 2, etapa 2.iii, el compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro (4,79 g, 79% de rendimiento). EM (IEN, m/z): 295,5 [M+H]⁺.

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

Partiendo del compuesto intermedio 13.iii (4,7 g) y procediendo en analogía con el ejemplo 2, etapa 2.iv, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (5,80 g; 98% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 373,4 [M+H]⁺.

40 13.v. 6-((R)-5-[2-[[2-((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo de los intermedios 13.iv y 9.iii y utilizando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo sólido amarillo claro (19 mg, 22% de rendimiento).

45 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,1 Hz), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,23 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,90 (m, 1H).
EM (IEN, m/z): 522,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: 6-((R)-5-[2-[[2-((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil)-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

14.i. éster etílico del ácido rac-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico

Una solución del éster etílico del ácido (3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acético (6,78 g, preparado en analogía con el éster metílico correspondiente descrito en el documento WO 2007/122258) en THF (30 ml) se añade por goteo a -78 °C a una solución de LiHMDS (31 ml; 1 M en THF) diluido en THF (20 ml). Después de agitación durante 1 h a -78 °C se añade por goteo una solución de N-(bromometil)ftalimida (7,40 g) en THF (30 ml) y la mezcla se agita durante 1 h adicional a -78 °C y luego durante la noche a ta. La solución amarilla se inactiva con HCl 1 N (280 ml) y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O, se secan sobre MgSO₄, se concentran y se purifica por CC (Hept-EA 1:1, produciendo una espuma amarilla clara (5,49 g, 51% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 424,2 [M+H]⁺.

14.ii. éster etílico del ácido rac-3-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico

10 Se añade por goteo el monohidrato de hidrazina (3,15 ml) a ta a una suspensión del compuesto intermedio 14.i. (5,5 g) en EtOH (90 ml) y la mezcla se agita además durante 2 h a ta. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se recibe en EA y ácido cítrico acuoso (10%). La fase acuosa se lava con EA, se trata con NH₄OH (28%) y se extrae dos veces con DCM. Las fases de DCM combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida, produciendo un aceite amarillo (2,59 g; 68% de rendimiento).
15 EM (IEN, m/z): 294,2 [M+H]⁺.

14.iii. éster etílico del ácido rac-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico

Partiendo del compuesto intermedio 14.ii. (2,59 g) utilizando el procedimiento F, el compuesto del título se obtiene como un aceite anaranjado (2,91 g, 97% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 394,2 [M+H]⁺.

20 14.iv. éster terc-butílico del ácido rac-[2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-3-hidroxi-propil]-carbámico

Partiendo del compuesto intermedio 14.iii (2,23 g) utilizando el procedimiento A, el compuesto del título se obtiene como una espuma amarilla (2,3 g, rendimiento cuantitativo).
EM (IEN, m/z): 352,2 [M+H]⁺.

14.v. rac-3-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-1-ol:

25 Partiendo del compuesto intermedio 14.iv (850 mg) utilizando el procedimiento B, el compuesto del título se obtiene como una goma anaranjada (644 mg, rendimiento cuantitativo).
EM (IEN, m/z): 252,2 [M+H]⁺.

14.vi. rac-C-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-metilamina:

30 Partiendo del compuesto intermedio 14.v (200 mg) y utilizando el procedimiento C, el compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo (61 mg, 33% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 232,3 [M+H]⁺.

14.vii. 6-((R)-5-{2-[[[(RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil]-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

35 Partiendo de los intermedios 14.vi (20 mg) y 13.iv (32 mg) y utilizando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (10 mg, 23% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 508,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: 6-((S)-5-{2-[[[(RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil]-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

15.i. éster 2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etílico del ácido metanosulfónico:

40 Partiendo del (2S)-2-[2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]etil]-oxirano (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.* (1997), 57, 353-358) y procedimiento en analogía con el ejemplo 13, etapas 13.i a 13.iv, el compuesto del título fue obtenido como un sólido de color blanquecino. Los rendimientos para la preparación fueron semejantes y los datos analíticos (¹H RMN y EM) fueron idénticos.

45 15.ii. 6-((S)-5-{2-[[[(RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil]-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo de los intermedios 14.vi (20 mg) y 15.i (32 mg) y utilizando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo como una espuma amarilla clara (12 mg, 27% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 508,0 [M+H]⁺.

50 **Ejemplo 16: [2-((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico**

- Se añade el T3P® (114 mg; 0,11 ml; 50% en EA) a 0 °C a una solución del ácido (5S)-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxo-5-oxazolidincarboxílico (43 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2008/126024), el compuesto intermedio 9.iii (40 mg) y DIPEA (56 µl) en DMF (1 ml). La mezcla se deja que alcance la ta y se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade agua y la mezcla se extrae dos veces con EA. Las fases orgánicas se lavan con agua y ácido cítrico acuoso (10%). La fase acuosa se basifica con NaHCO₃ y se extrae con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4), produciendo una espuma amarilla clara (10 mg; 12% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 492,9 [M+H]⁺.
- 5
- 10 **Ejemplo 17: 6-((R)-5-[[[(RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**
- 17.i. *8-alil-7-cloro-2-metoxi-[1,5]naftiridina:*
- Un recipiente cargado con el éster 3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (1,50 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2004/058144), alitributilestanano (1,68 g) y DMF se desgasifica con N₂. La mezcla de reacción se trata con LiCl (695 mg) y Pd(PPh₃)₄ (126 mg) y se agita además a 100 °C durante 4 h. Después del enfriamiento, la mezcla se vierte en NH₄OH acuoso al 10% y EA, la fase acuosa se extrae con EA y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2x) y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se purifica por CC (Hept/EA 4:1), produciendo un aceite amarillo (795 mg; 77% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 235,1 [M+H]⁺.
- 15
- 20 17.ii. *rac-3-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-1,2-diol:*
- Una solución del compuesto intermedio 17.i (790 mg), en DCM (12 ml) se trata con agua (1,7 ml), NMO (500 mg) y K₂OsO₄·2H₂O (12 mg). La mezcla resultante se agita vigorosamente a ta toda la noche. Las fases se separan, la fase acuosa se extrae varias veces con DCM/MeOH (9:1) y las fases orgánicas combinadas se lavan con Na₂S₂O₃ acuoso (10%). El residuo se somete a CC (DCM/MeOH/NH₄OH; 1000:50:4), produciendo un sólido beige (674 mg, 75% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 269,2 [M+H]⁺.
- 25
- 30 17.iii. *rac-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]-naftiridin-4-il)-propan-2-ol:*
- Una solución del compuesto intermedio 17.ii (670 mg) en DCM (1 ml) se trata con imidazol (171 mg), DMAP (30 mg) y TBDMSCl (396 mg). La mezcla se agita a ta durante 4 días. Se añade agua y la mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se concentra a presión reducida y se purifica por CC (DCM/MeOH/NH₄OH; 1000:25:2 hasta 1000:100:8), produciendo un aceite amarillo claro (533 mg; 56% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 383,1 [M+H]⁺.
- 35
- 17.iv. *rac-2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftaleno:*
- Una suspensión del compuesto intermedio 17.iii (530 mg), Cs₂CO₃ (676 mg), Pd(OAc)₂ (31 mg) y rac-2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (66 mg) en tolueno (3 ml) se calienta a 70 °C bajo N₂ durante 4 h. La mezcla de reacción se reparte entre agua y EA y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por CC (Hept/EA 1:1), produciendo un aceite pardo (390 mg; 81% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 347,1 [M+H]⁺.
- 40
- 17.v. *rac-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-il)-metanol:*
- Una solución del compuesto intermedio 17.iv (390 mg), en THF (15 ml) se trata con una solución de TBAF (1 M en THF; 1,13 ml). La solución se agita a ta toda la noche, se reparte entre agua y DCM. La capa orgánica se concentra a presión reducida y se purifica por CC (Hept/EA 1:2 hasta 2:1), produciendo un sólido amarillo (226 mg; 86% de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 233,4 [M+H]⁺.
- 45
- 17.vi. *rac-C-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-il)-metilamina:*
- El DIAD (0,31 ml) se añade a 0 °C a una solución de PPh₃ en THF (7 ml). Después de agitación durante 15 minutos a 0 °C, se añade una solución del compuesto intermedio 17.v (226 mg) en THF (4 ml) por goteo, seguido por DPPA (0,32 ml). La mezcla de reacción se deja que alcance la temperatura ambiente y se agita además durante 4 h. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por CC (EA) produciendo el compuesto intermedio de rac-2-azidometil-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftaleno como un aceite amarillo (870 mg).
EM (IEN, m/z): 258,2 [M+H]⁺.
- 50
- Una solución de esta azida intermedia en THF (10 ml) se trata con PPh₃ (514 mg) y agua (0,18 ml). La mezcla se calienta a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se recibe en DCM y se extrae con ácido cítrico al 10% (2x). Las capas acuosas combinadas se basifican con NH₄OH y luego se extraen con DCM/MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran a presión reducida, y se
- 55

purifican por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4 hasta 1000:100:8), produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (88 mg; 39% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 232,4 [M+H]⁺.

5 17.vii. 6-((R)-5-[[((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo de los intermedios 17.vi (28 mg) y 1.vii (52 mg) y utilizando el procedimiento D, el compuesto del título se obtiene como una espuma amarilla clara (15 mg, 24% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 494,2 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 18: 6-((R)-5-[2-[[((RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

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

15 Los intermedios del título se prepararon en analogía con Kishi et al., Org. Lett. (2005), 7, 3997, (compuesto intermedio S2-3) por medio de la resolución cinética hidrolítica del (RS)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (preparado de acuerdo con J. Org. Chem. (2008), 73, 1093). Dos compuestos fueron aislados después de CC (Hept/EA 2:1).

Compuesto que eluye primero: (2R)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (aceite incoloro, 25,3 g, 48% de rendimiento):

¹H RMN (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).

20 Compuesto que eluye en segundo lugar: (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-1,2-diol (aceite incoloro, 24,9 g, 43% de rendimiento):

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

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

25 Una solución de la 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (comercial; 6,49 g, 39,5 mmol) y (2R)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (el compuesto que eluye primero de la etapa 18.i, 8,0 g, 39,5 mmol) en 9-1 EtOH/H₂O (240 ml) se calienta a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentra a presión reducida. La anilina de partida residual podría ser retirada por la adición de Et₂O/MeOH seguido por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para dar el compuesto intermedio del título como un aceite pardo (5,82 g, 40% de rendimiento).

30 EM (IEN, m/z): 367,3 [M+H]⁺.

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

35 Una solución del compuesto intermedio 18.ii (5,8 g, 15,8 mmol) y CDI (3,07 g, 1,2 eq.) en THF (50 ml) se calienta a 50 °C toda la noche. La mezcla se concentra a presión reducida y se reparte entre EA y agua. La fase acuosa se extrae una vez más con EA y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se tritura con Et₂O/EA/MeOH para dar el compuesto del título como un sólido beige (2,7 g, 43% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 393,5 [M+H]⁺.

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

40 Una solución del compuesto intermedio 18.iii. (2,70 g, 6,88 mmol) en THF (15 ml) se trata con TBAF (solución 1 M en THF, 8,3 ml, 1,2 eq.) a 0 °C. La solución se agita a 0 °C durante 2 h. La mezcla se reparte entre agua y EA y la fase acuosa se extrae con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se tritura con Et₂O/MeOH para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,25 g, 65% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 279,5 [M+H]⁺.

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

50 Una solución del compuesto intermedio 18.iv (2,1 g, 7,55 mmol) y DIPEA (3,57 ml, 2,9 eq.) en DCM anhidro (40 ml) se enfría a 0 °C y se trata por goteo con MsCl (0,71 ml, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 h. Se añaden agua y DCM y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con MeOH para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,16 g, 43% de rendimiento).

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

EM (IEN, m/z): 357,2 [M+H]⁺.

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

Una suspensión del compuesto intermedio 18.v (1,16 g, 3,26 mmol) y NaI (1,46 g, 3 eq.) en 2-butanona (10 ml) se calienta a 85 °C toda la noche. Después de enfriamiento, la mezcla se diluye con éter/EA (10 ml) y se trata con Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (30 ml). Después de agitación durante 10 minutos las fases se separan y la fase acuosa se lava con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2x), se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,91 g, 72% de rendimiento).

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

10 18.vii 6-((R)-5-{2-[(RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Partiendo de los intermedios 17.vi (28 mg) y 18.vi (49 mg) y utilizando el procedimiento D, el compuesto del título se obtiene como una espuma pardo clara (27 mg, 43% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 492,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: 6-((R)-5-{2-[(RS)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

20 Partiendo del compuesto intermedio 17.vi (30 mg) y 13.iv (51 mg) y utilizando el procedimiento E, el compuesto del título se obtiene como una espuma amarilla clara (19 mg, 27% de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 508,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[2-((R)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]metil]-oxazolidin-2-ona:

25 Partiendo del compuesto intermedio 9.iii (40 mg) y (5S)-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]-2-oxazolidinona (54 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034) y utilizando el procedimiento E, el compuesto del título se obtiene como una espuma amarilla clara (6 mg, 8% de rendimiento).

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,46 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 4,4, 2,6 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,16 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,70-2,75 (m, 6H), 2,52 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 479,1 [M+H]⁺.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Ensayos *in vitro*

35 Procedimientos experimentales:

Las concentraciones inhibitoras mínimas (MICs; mg/l) se determinaron en el caldo de Mueller-Hinton ajustada con cationes por un procedimiento de microdilución siguiendo la descripción dada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA, 2006.

40 Resultados:

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

Los resultados de los ensayos antibacterianos típicos se dan en la tabla que se da a continuación (MIC en mg/l).

Nº de ejemplo	MIC para <i>S. aureus</i> A798	Nº de ejemplo	MIC para <i>S. aureus</i> A798
1	≤ 0,031	2	≤ 0,031
3	≤ 0,031	4	≤ 0,031
5	≤ 0,031	6	≤ 0,031
7	≤ 0,031	8	≤ 0,031

45

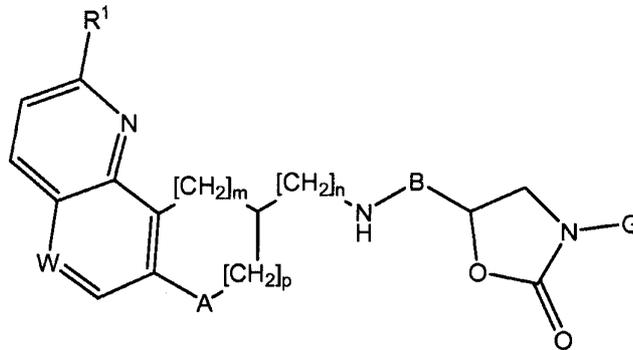
ES 2 399 499 T3

(continuación)

Nº de ejemplo	MIC para <i>S. aureus</i> A798	Nº de ejemplo	MIC para <i>S. aureus</i> A798
9	≤ 0,031	10	≤ 0,031
11	0,25	12	≤ 0,031
13	≤ 0,031	14	≤ 0,031
15	≤ 0,031	16	≤ 0,031
17	≤ 0,031	18	≤ 0,031
19	≤ 0,031	20	1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que:

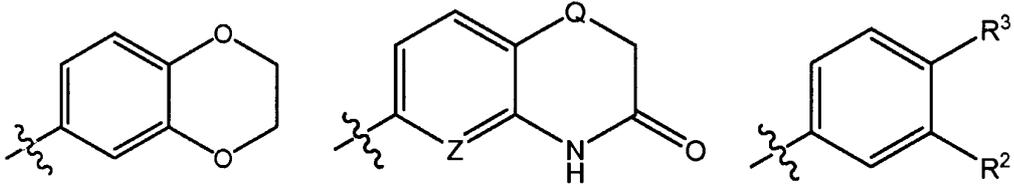
5 R¹ es alcoxi o halógeno;

W es CH o N;

A es O o NH;

B es CO o (CH₂)_q;

G es un grupo que tiene una de las tres fórmulas que se dan a continuación



10

en las que Q representa O o S, Z representa CH o N, R² representa halógeno y R³ representa alquilo;

m es 0 o 1;

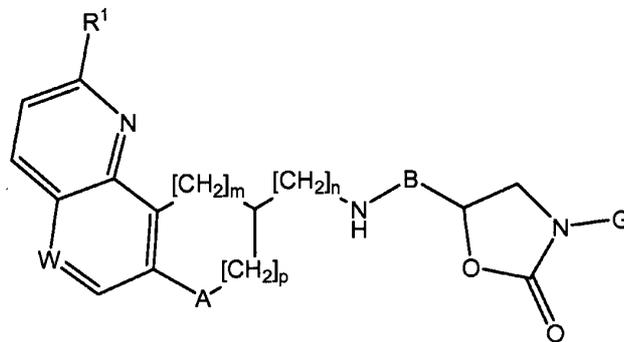
n es 1 o 2;

p es 0 o 1, a condición de que m y p no sean cada uno 0; y

15 q es 1 o 2;

o una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I_{CE}



I_{CE}

en la que

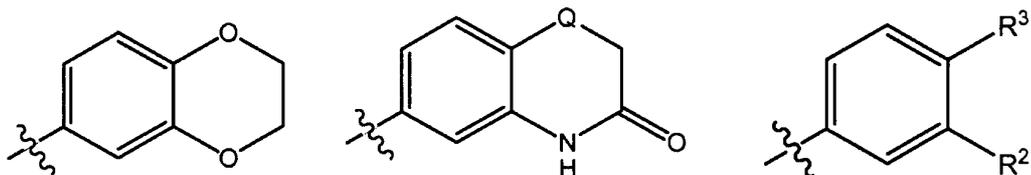
20 R¹ es alcoxi;

W es CH o N;

A es O o NH;

B es CO o (CH₂)_q;

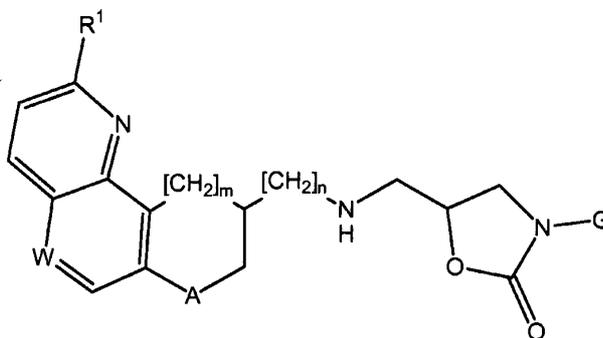
G es un grupo de fórmula



en las que Q representa O o S, R² representa halógeno y R³ representa alquilo;
 m es 0 y n es 1 o 2 o m es 1 y n es 1;
 p es 0 o 1, a condición de que m y p no sean cada uno 0; y
 q es 1 o 2;
 o una sal de tal compuesto.

5

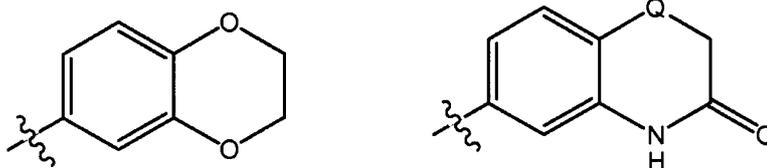
3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I_p



I_p

10

en la que
 R¹ es alcoxi o halógeno;
 W es CH o N;
 A es O o NH;
 G es un grupo que tiene una de las dos fórmulas siguientes



15

en la que Q representa O o S;
 m es 0 o 1; y
 n es 1 o 2;
 o una sal de tal compuesto.

20

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es metoxi; o una sal de tal compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W es CH; o una sal de tal compuesto.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W es N; o una sal de tal compuesto.

25

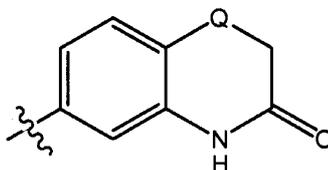
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A es O; o una sal de tal compuesto.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en el que p, si está presente, es 1; o una sal de tal compuesto.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A es NH; o una sal de tal

compuesto.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que G es un grupo de fórmula



en la que Q representa O o S;
o una sal de tal compuesto.

5

11. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que está seleccionado de los siguientes:

- 6-((R)-5-[[6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5-aza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 - 6-((R)-5-[[6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 15 - 6-((R)-5-[[6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,5,9-triaza-fenantren-3-ilmetil]-amino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[2-(2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[2-(2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 20 - 6-((R)-5-[[2-(2-metoxi-8,9-dihidro-furo[2,3-h]quinolin-9-ilmetil)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 25 - 6-((R)-5-[[2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[[2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((S)-5-[[2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 30 - 6-((R)-5-[[2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil)-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 35 - 6-((S)-5-[[2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-ilmetil)-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- [2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etil]-amida del ácido -(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
- 40 - 6-((R)-5-[[8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[2-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 45 - 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[2-((R)-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-1-il)-etilamino)-metil]-oxazolidin-2-ona;

o una sal de tal compuesto.

12. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

50 13. Una composición farmacéutica que contiene, como el principio activo, un compuesto de fórmula I como se define en una 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 como se define en una 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.

15. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.