

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 961**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 15154086 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2915813**

54 Título: **Antibióticos de oxazolidinona**

30 Prioridad:

11.04.2007 WO PCT/IB2007/051290

12.11.2007 WO PCT/IB2007/054587

23.11.2007 WO PCT/IB2007/054768

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

73 Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)

Hegenheimermattweg 91

4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

BUR, DANIEL;

HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;

RUEEDI, GEORG;

SURIVET, JEAN-PHILIPPE y

ZUMBRUNN, CORNELIA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 622 961 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

Antibióticos de oxazolidinona

La presente invención concierne derivados oxazolidinona antibióticos, una composición farmacéutica antibacterial que los contiene y el uso de estos compuestos en la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infecciones bacteriales). Estos compuestos son útiles como agentes antimicrobiales efectivos en contra de una variedad de patógenos humanos y veterinarios incluyendo, entre otros, bacterias y micobacterias Gram positivas y Gram negativas aeróbicas y anaeróbicas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión de selección evolutiva en los micro-organismos la que ha causado la producción de mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerba el problema del desarrollo de resistencia mediante la creación de situaciones de crecimiento lento de microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales y mediante el apoyo de reservas de largo plazo en huéspedes, por ejemplo, en pacientes inmuno-suprimidos.

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

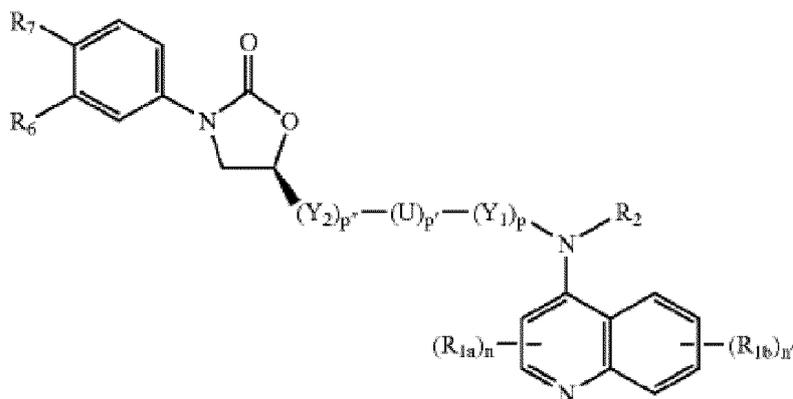
- *S. aureus* es resistente a β -lactamos, quinolonas y ahora incluso a la vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está haciendo resistente a la penicilina o a los antibióticos quinolona e incluso a las nuevas macrolidas;
- Los *Enterococci* son resistentes a la quinolona y a la vancomicina y los antibióticos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

Nuevos organismos emergentes adicionales tales como *Acinetobacter* spp. o *Clostridium difficile*, que han sido seleccionados durante terapia con los antibióticos actualmente en uso, se están convirtiendo en un verdadero problema en las instalaciones hospitalarias. De manera adicional, los microorganismos que están causando infecciones persistentes están siendo cada vez más reconocidos como agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas severas tales como úlceras pépticas o enfermedades del corazón.

Ciertos agentes antibacteriales se conocen a partir del documento WO 2006/081289, pero estos agentes no contienen una fracción oxazolidinona. En el documento WO 2002/050040 se divulgan agentes antibacteriales adicionales, pero en estos agentes el anillo piperazina no está directamente unido a la fracción quinolina análoga. Ciertos derivados oxazolidinona que tienen efectos sobre el sistema nervioso centran se conocen a partir del documento son conocidos a partir del documento EP0300272.

Además, el documento US 2007/060558 describe compuestos antibacterianos de la fórmula (XLIa)

(XLIa)

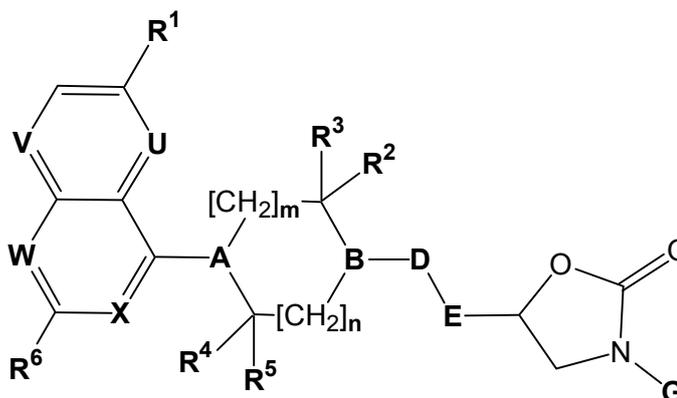


en la que R_{1a} y R_{1b} son sustituyentes que pueden seleccionarse cada uno independientemente entre hidrógeno y alcoxi, R₂ puede ser especialmente; Y₁ e Y₂ pueden ser cada uno independientemente una cadena lineal de cadena alquilo C₁-C₆ ramificada o cíclica, que contiene si es necesario una o más funciones amina, amida, tioamida, sulfonilo, sulfonamida, oxo, carboxi, tiocarboxi, carbonilo, tiocarbonilo, urea, tiourea, carbamato, oxima, éter o tioéter, y en la que la cadena alquílica puede llevar adicionalmente de 1 a 4 sustituyentes, idénticos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste en especialmente halógeno hidroxilo, trifluorometilo o carboxi; U, que puede estar unido por un enlace simple o múltiple a Q, Y₁, Y₂ o A, es una amina, amida, tioamida, sulfonilo, sulfonamida, carboxi, tiocarboxi, carbonilo, urea, tiourea, carbamato, éter, tioéter, tiocarbonilo, sulfonato, oxima, oxiamina, alquilamina

(NR), alcoxiimina (CN-OR) o alcoxiiminocarbonilo (C(O)-C-NOR) con R representando un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, que contiene si es necesario una o más funciones amina, amida, tioamida, sulfonilo, sulfonamida, carboxi, tiocarboxi, carbonilo, tiocarbonilo, éter o tioéter; R₆ y R₇ son sustituyentes idénticos o diferentes, pudiéndose eventualmente formar una estructura cíclica que represente un átomo de hidrógeno o un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, o un sustituyente alquilo, alcoxi o alquilamina, que comprenden dichos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, saturados o insaturados, lineales, ramificados o cíclicos, que contienen eventualmente uno o varios funciones amina, amida, tioamida, sulfonilo, sulfonamida, carboxi, tiocarboxi, carbonilo, tiocarbonilo, éter o tioéter y que pueden soportar de 1 a 4 sustituyentes, idénticos o diferentes, y que se seleccionan especialmente entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carbonilo, amina o nitro; N y n 'son, independientemente entre sí, 0, 1, 2 o 3; y p, p 'y p'' son, independientemente entre sí, 0 o 1.

Diversas realizaciones de la invención se presentan a continuación:

1) La presente invención también se relaciona con un compuesto antibiótico de fórmula (I_N),



(I_N)

en la que

R¹ representa hidrógeno, alcoxi, halógeno o ciano (preferentemente alcoxi);

uno o dos (preferentemente dos) de U, V, W, y X (preferentemente de U, W y X) representa(n) N y los restantes cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a;

R^a representa hidrógeno o halógeno;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

A representa N;

- B representa CH; D representa NR^c; E representa CH₂, CO o CH₂CH₂; R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa H y R^c representa H o alquilo (C₁-C₄), m representa el número entero 1, y n representa el número entero 0; o

- B representa CH; D representa *-CH(R^d)-N(R^e)- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B; E representa CH₂ o CO; R^d, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa H y R^e representa H o alquilo (C₁-C₄); m representa el número entero 1, y n representa el número entero 0; o

- B representa CH, D representa *-CONH- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B, E representa CH₂, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa H, m representa el número entero 1, y n representa el número entero 0; o

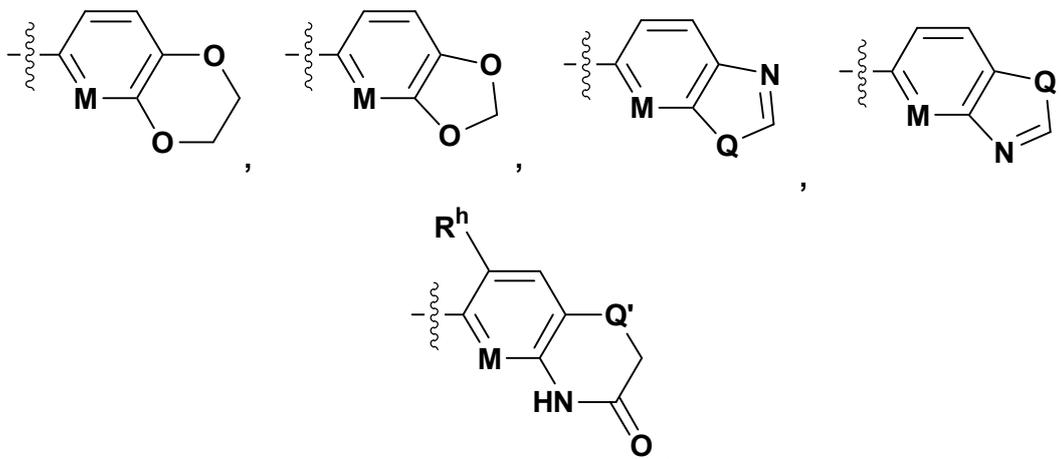
- B representa C(OH), D representa *-CH₂-NH- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B, E representa CH₂, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa H, m representa el número entero 1, y n representa el número entero 0; o

G representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -NR^{N1}R^{N2}; o

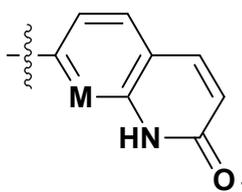
G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo; o

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

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



5 y



en el que

10 R^h representa hidrógeno o flúor;
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S; y
R^{N1} y **R^{N2}** representan de manera independiente alquilo (C₁-C₄), o en grupo con el nitrógeno que los porta,
 forman un anillo pirrolidina.

2) Una realización adicional de la invención se relaciona con un compuesto antibiótico de fórmula (I_N) de acuerdo
 con la realización 1), en la que

15 **R⁶** representa hidrógeno;

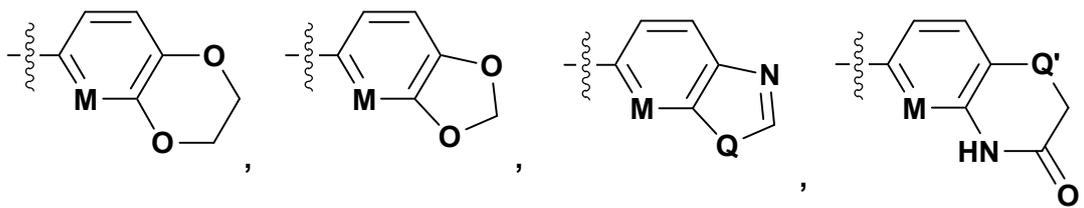
- **B** representa CH; **D** representa NR^c; **E** representa CH₂, CO o CH₂CH₂; **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno
 representa H y **R^c** representa H o alquilo (C₁-C₄); **m** representa el número entero 1, y **n** representa el número
 entero 0; o
- **B** representa CH; **D** representa *-CH(R^d)-N(R^e)- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B;
E representa CH₂ o CO; **R^d**, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H y **R^e** representa H o alquilo (C₁-C₄), **m**
 representa el número entero 1, y **n** representa el número entero 0; o
- **B** representa CH, **D** representa *-CONH- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B, **E**
 representa CH₂, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H, **m** representa el número entero 1, y **n** representa el
 número entero 0; y

25 G representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las
 posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en
 alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -NR^{N1}R^{N2} (preferentemente a partir del
 grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y halógeno); o

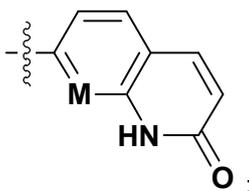
30 G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en el que el sustituyente se selecciona a
 partir del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo; o

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

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



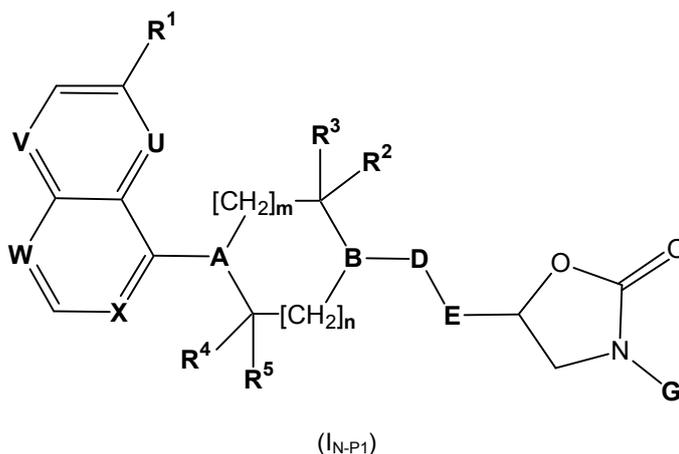
y



en el que

5 **M** representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

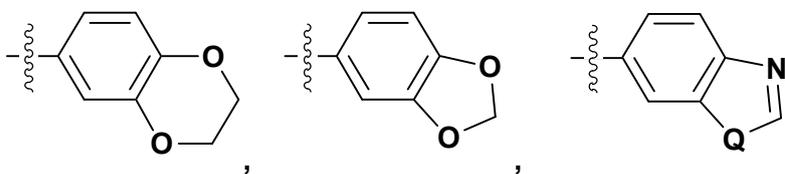
3) Una realización adicional de la invención se relaciona con un compuesto antibiótico de fórmula (I_N) de acuerdo con la realización 1), que también son compuestos de fórmula (I_{N-P1}),



(I_{N-P1})

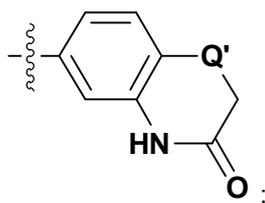
10 en la que

R¹ representa alcoxi, halógeno o ciano (preferentemente alcoxi);
 uno o dos (preferentemente dos) de **U**, **V**, **W** y **X** (preferentemente de **U**, **W** y **X**) representa(n) N y los restantes cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a;
R^a representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno);
A representa N;
B representa CH, **D** representa NH, **E** representa CH₂, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H, **m** representa el número entero 1, y **n** representa el número entero 0;
G representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -NR^{N1}R^{N2} (preferentemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y halógeno); o
G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en donde el sustituyente se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo; o
G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



25

y

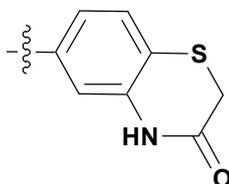


en la que

Q y **Q'** representan de manera independiente O o S; y
R^{N1} y **R^{N2}** representan de manera independiente alquilo (C₁-C₄), o en grupo con el nitrógeno que los porta
 5 forman un anillo pirrolidina.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de las diversas fracciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención y están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a través de la memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que otra definición expresamente presentada proporcione una definición más amplia o más restrictiva.

10 En esta solicitud de patente, un enlace interrumpido por una línea ondulada muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



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

15 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo; especialmente a flúor, cloro o bromo; preferentemente a flúor o cloro. En otra realización, el término halógeno como se usa para los sustituyentes R^a y R¹ se refiere preferentemente a flúor.

20 El término "alquilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alquilo (C_x-C_y)" (x e y cada uno siendo un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilp, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Son preferidos metilo, etilo, *n*-propilo y *iso*-propilo. Son más preferidos etilo y metilo.

25 La expresión "alquilo (C₂-C₄) que está mono- o di-sustituido con hidroxil" significa un grupo alquilo (C₂-C₄) como se define anteriormente, en el que uno o dos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por hidroxil. Los ejemplos de tales grupos son 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1,3-dihidroxil-propan-2-ilo y 2,3-dihidroxilpropan-1-ilo. Se prefiere 2-hidroxietilo.

30 El término "alcoxi", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se define anteriormente. La expresión "alcoxi (C_x-C_y)" (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal como se lo ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxil, etoxil, *n*-propoxil, *iso*-propoxil, *n*-butoxil, *iso*-butoxil, *sec*-butoxil y *terc*-butoxil. Son preferidos etoxil y metoxil. El más preferido es metoxil.

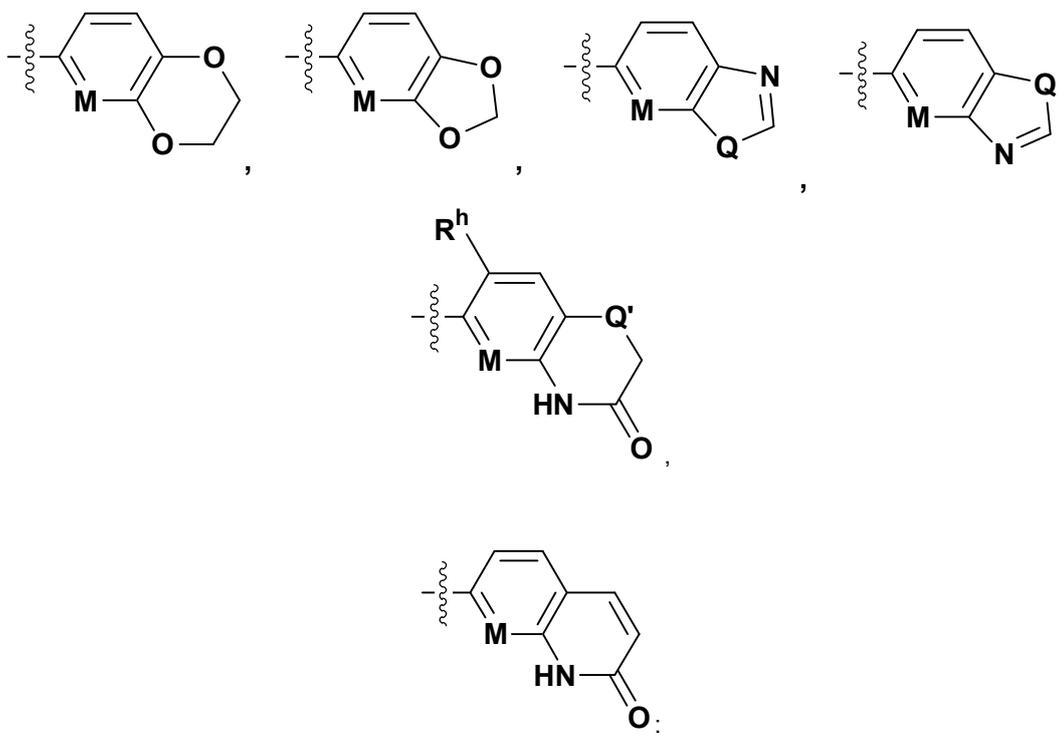
35 El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente conteniendo uno a tres átomos de carbono en donde uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. La expresión "fluoroalquilo (C_x-C_y)" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se define anteriormente conteniendo de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilil. se prefiere trifluorometilo.

40 El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi tal como se define anteriormente que contiene uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoroalcoxi (C_x-C_y)" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi tal como se define anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que de uno a siete átomos de carbono han sido

reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren los grupos fluoroalcoxi (C₁) tales como trifluorometoxi y difluorometoxi. El más preferido es trifluorometoxi.

- 5 Los ejemplos de G representando "fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4", en el que los sustituyentes son como se define para la fórmula (I) y/o para la fórmula (I_N), se seleccionan a partir del grupo que consiste en fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-bromo-3-fluoro-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-metil-3-trifluorometil-fenilo, 4-(difluorometoxi)-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-n-propil-fenilo, 4-etil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, 3-bromo-4-metil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo y 3-fluoro-4-metil-fenilo. De manera adicional a los grupos anteriores, un ejemplo adicional es 3-fluoro-fenilo. Los grupos preferidos están mono-sustituidos en las posiciones 3 o 4, o di-sustituidos en las posiciones 3 y 4, en donde los sustituyentes son tal como se define en la fórmula para la fórmula (I) y/o para la fórmula (I_N). Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de manera independiente desde el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y halógeno.
- 15 Los ejemplos de G representando "piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo" son 3-metil-piridin-6-ilo y 3-trifluorometil-piridin-6-ilo.

Los ejemplos de G representando "un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



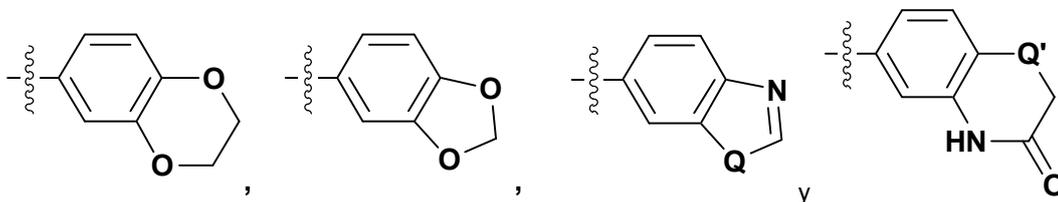
20

y

en los que

- 25 **R^h** representa hidrógeno o flúor;
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S",
 como se usa para la fórmula (I) y/o para la fórmula (I_N), son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo y benzooxazol-6-ilo. En otra realización, los ejemplos son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo, benzotiazol-6-ilo y benzooxazol-6-ilo. En otra realización, los ejemplos son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo y benzotiazol-6-ilo. Son preferidos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo y 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo. Aún en otra realización, se prefieren 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, y 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo.

Son ejemplos adicionales de tales grupos los siguientes grupos [como se usa para el sustituyente G en la fórmula (I_{P1}), (I_{N-P1}) y/o en la fórmula (I_{CE-P1})], en la que G representa "un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



5 en los que Q y Q' representan de manera independiente O o S".

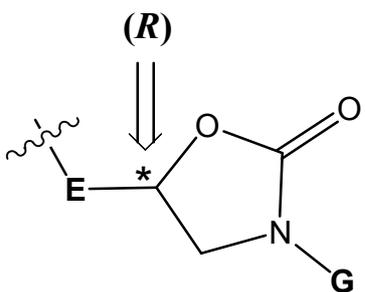
Los ejemplos preferidos de tales grupos son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, benzotiazol-6-ilo y benzooxazol-6-ilo. Son más preferidos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo y benzotiazol-6-ilo.

10 Un ejemplo de R² representando alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo es etoxi-carbonilo.

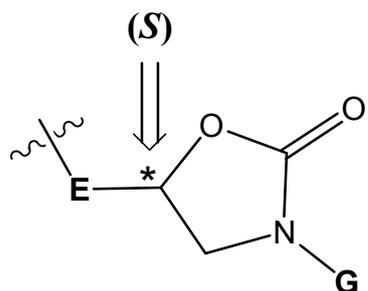
Son ejemplos de grupos -NR^{N1}R^{N2} dimetilamino y pirrolidin-1-ilo.

A continuación, se describen reivindicaciones adicionales de la invención:

15 4) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 13), en la que el estereocentro en la posición 5 del anillo oxazolidin-2-ona está en la configuración (R):



5) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 13), en la que el estereocentro en la posición 5 del anillo oxazolidin-2-ona está en la configuración (S):



20 6) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1), 4) o 5), en el que uno de U, V, W y X (preferentemente uno de U, V y W y principalmente W) representa N y el restante cada uno representa CH o, en el caso de X, representa CR^a; R¹ representa hidrógeno, alcoxi, halógeno o ciano (principalmente hidrógeno o alcoxi); y R⁶ representa hidrógeno o alquilo de (C₁-C₄) carbono (especialmente metilo).

25 7) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) o 4) a 6), en la que R⁶ representa hidrógeno.

8) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), en la que R¹ representa alcoxi (especialmente metoxi).

9) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), en la que dos de **U**, **W**, y **X** (preferentemente **U** y **W** o **W** y **X**) representa N y los restantes y **V** cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a; en el que **R^a** representa hidrógeno o flúor.

5 10) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), en la que **U** y **W** cada uno representa N; **V** representa CH y **X** representa CR^a; en el que **R^a** representa hidrógeno o flúor (especialmente flúor).

11) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), en la que **W** y **X** cada uno representa N; y **U** y **V** cada uno representa CH.

10 12) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), 9) o 10) en la que **R^a** representa hidrógeno.

13) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1), 2) o 4) a 12), en la que A representa N; y

15

- **B** representa CH; **D** representa NR^c; **E** representa CH₂, CO o CH₂CH₂; **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H y **R^c** representa H o alquilo (C₁-C₄); **m** representa el número entero 1, y **n** representa el número entero 0; o

▪ **B** representa CH; **D** representa *-CH(R^d)-N(R^e)- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B; **E** representa CH₂ o CO; **R^d**, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H y **R^e** representa H o alquilo (C₁-C₄); **m** representa el número entero 1, y **n** representa el número entero 0; o

20

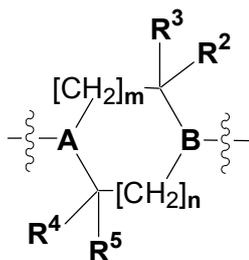
- **B** representa CH, **D** representa *-CONH- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B, **E** representa CH₂, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H, **m** representa el número entero 1, y **n** representa el número entero 0; o

14) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1), 2) o 4) a 13), en la que **E** representa CH₂ o CH₂CH₂.

25 15) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 13), en la que **E** representa CH₂.

16) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 13), en la que **E** representa CO.

30 17) La invención, por lo tanto, se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 16), en la que el anillo



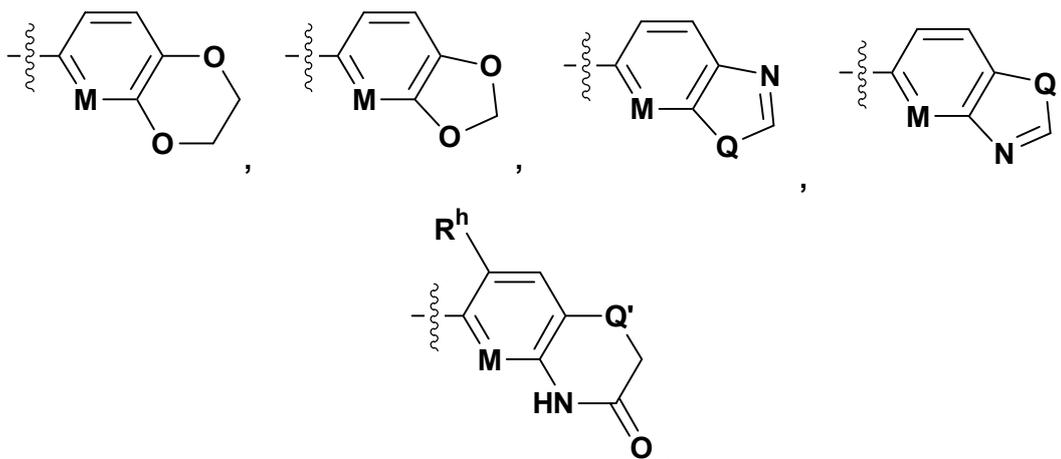
35 es un anillo de cinco miembros, (**m** representa el número entero 1 y **n** representa el número entero 0). En una variante de la invención, en el caso en que B es un estereocentro y representa CH, la configuración absoluta en el estereocentro B de dicho anillo de cinco miembros es (R). En otra variante de la invención, la configuración absoluta en el estereocentro B del anillo de cinco miembros es (S).

18) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) o 4) a 17), en la que

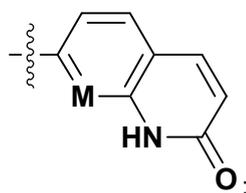
40 **G** representa fenilo que está mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en las que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno; o

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

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



y



5 en los que

R^h representa hidrógeno o flúor;

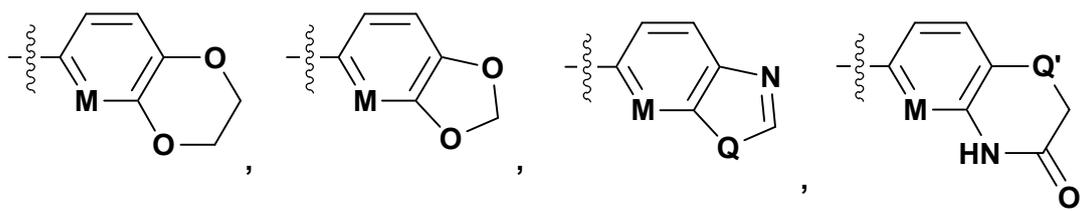
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

19) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo una con cualquiera de las reivindicaciones 1), 2) o 4) a 18), en la que

10 **G** representa fenilo que está mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en las que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno; o

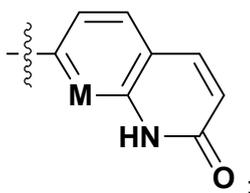
G representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



15

y



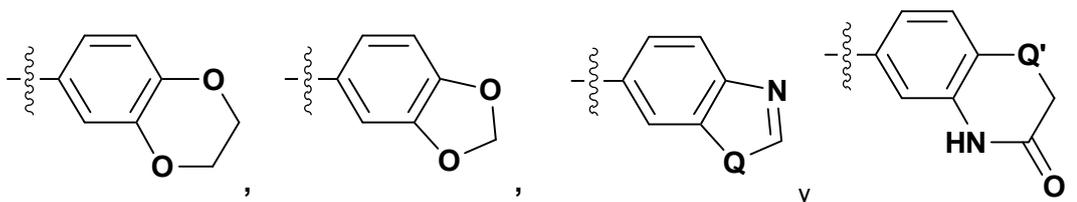
en los que

M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

20) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 19), en la que

20 **G** representa fenilo que está mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno; o

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



en los que **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

21) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 20), en la que **G** representa fenilo que está mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en las que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno.

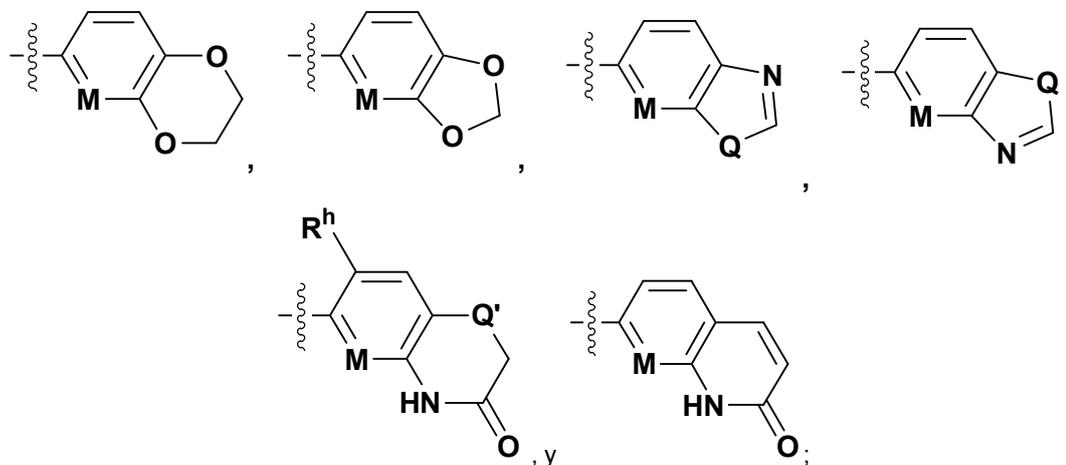
22) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 21), en la que **G** representa fenilo que está mono-sustituido en la posición 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en las que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno.

23) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 22), en la que **G** representa fenilo que está mono-sustituido en la posición 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en las que el sustituyente en la posición 4 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo y etilo), metoxi, trifluorometilo, fluoroalcoxi (C₁) y halógeno.

24) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) o 4) a 18), en la que

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

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



en donde

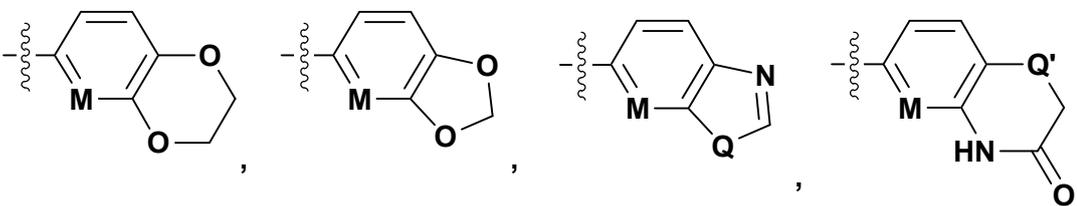
R^h representa hidrógeno o flúor;

M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

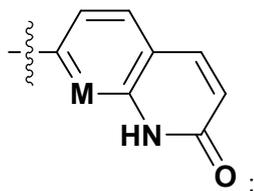
25) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1), 2) o 4) a 19), en la que

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

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



y

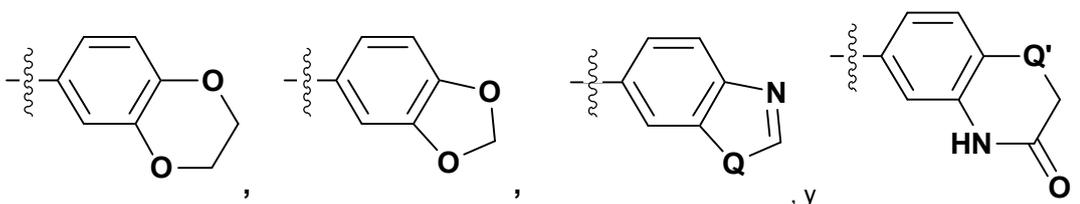


en los que

M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

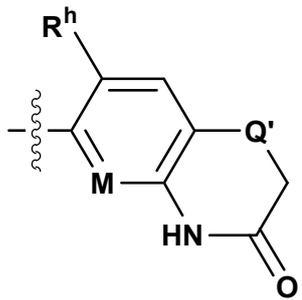
- 5 26) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 20), 24) o 25), en la que

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



en los que **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

- 10 27) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1), 4) a 18) o 24) en la que **G** representa un anillo benceno fusionado o piridina de la fórmula

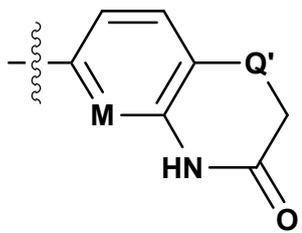


en la que

R^h representa hidrógeno o flúor;

- 15 **M** representa CH o N; y **Q'** representa O o S.

- 28) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1), 2), 4) a 19), 24), 25) o 27) en la que **G** representa un anillo benceno fusionado o piridina de la fórmula



- 20 en la que **M** representa CH o N; y **Q'** representa O o S.

- 29) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1), 2), 4) a 19), 24), 25), 27) o 28), en la que **M** representa CH.

- 30) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1), 2), 4) a 19), 24), 25), 27) o 28), en la que **M** representa N.

- 31) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 20) o 24) a 30), en la que **Q'** representa S.
- 32) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 20) o 24) a 30), en la que **Q'** representa O.
- 5 33) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1), 18), 24), 27), 29) o 31), en la que **R^h** representa hidrógeno.
- 34) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 20), 24) a 26) o 29), en la que **Q** representa S.
- 10 35) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 19), 24) o 25), en la que **G** representa 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo.
- 15 36) Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11), 14) a 37), 43) o 46), en la que **G** representa 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo.
- 20 37) La invención también se relaciona con un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los significados de los sustituyentes o grupos son reemplazados por el o los significados dados para los sustituyentes o grupos en cualquiera de las reivindicaciones 11) a 55);
para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana; o
con los compuestos, o con sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su empleo en la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.
- 38) Los compuestos preferidos de fórmula (I_N) como se definen en la realización 1) se seleccionan entre:
- 25 (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil-oxazolidin-2-ona;
(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil-oxazolidin-2-ona;
30 [(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
[(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
[(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
35 [(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
6-((R)-5-[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-((R)-5-[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
40 (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil-oxazolidin-2-ona;
(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil-oxazolidin-2-ona;
(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil-oxazolidin-2-ona;
45 6-((R)-5-[(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-((R)-5-[(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-((R)-5-[(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
50 6-((R)-5-[(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-[(R)-5-[(1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
55 [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;

[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida del ácido 1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidina-3-carboxílico;
 [(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida del ácido 1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidina-3-carboxílico;
 5 6-(5-{2-[(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 6-(5-{2-[(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 10 (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-({(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il}-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona;
 6-[(R)-5-({1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil}-metil-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 6-[(R)-5-({3-hidroxi-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil}-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 15 6-((S)-5-({(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 6-[(R)-5-({(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil}-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 20 6-[(R)-5-({(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil}-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 (R)-5-({(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil}-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
 (R)-3-(4-etoxi-fenil)-5-({(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil}-oxazolidin-2-ona;
 25 (R)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-({(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil}-oxazolidin-2-ona;
 6-((R)-5-({(S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 6-[(R)-5-({(S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil}-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 30 6-((R)-5-({(R)-1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona; y
 4-((R)-3-({(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil}-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolina-6-carbonitrilo.

35 Los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) puede contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) pueden por lo tanto estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separados en una manera conocida por las personas experimentadas en la materia.

40 La configuración relativa de los estereoisómeros se denota como sigue: por ejemplo, 6-((R)-5-({(3aR*,6aR*)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona denomina 6-((R)-5-({(3aR,6aR)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona, o 6-((R)-5-({(3aS,6aS)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona, o mezclas de estos dos estereoisómeros.

45 Los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) son adecuados para su uso como compuestos activos quimioterapéuticamente en medicina humana y veterinaria, y como sustancias para la preservación de materiales inorgánicos y orgánicos de todo tipo, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

50 Estos compuestos de acuerdo con la invención son particularmente activos en contra de bacterias y organismos similares. Por lo tanto, ellos son particularmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y la quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos así como de trastornos relacionados con infecciones bacteriales, que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis, y mastoiditis relacionadas con infección con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus* spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con infección con *Streptococcus pyogenes*, grupos C y G de estreptococos, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infecciones con *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y de los tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a los antibacteriales conocidos tales como, pero sin estar limitados a, beta-lactamos, vancomicina, aminoglicosidas, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrolidas; infecciones y abscesos no complicados de la piel y de los tejidos blandos, y fiebre puerperal relacionadas con infección con *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos a coagulasa (*i.e.*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, los grupos C-F de estreptococos (estreptococos *minute*

colony), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; infecciones agudas no complicadas del tracto urinario relacionadas con infección con *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos negativos a la coagulasa, o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas de manera sexual relacionadas con infección con *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades de toxinas relacionadas con infección con *S. aureus* (intoxicación con alimentos y síndrome de shock tóxico), o estreptococos de grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con infección con *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección con *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección con *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con infección con *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad de complejo diseminado de *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con infección con *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con infección con *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección con *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con infección con viridans streptococci; tos persistente relacionada con infección con *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección con *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

Los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) son además útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que son mediadas por bacterias tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacteriaceae, *Acinetobacter* spp., *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes* y bacterioide spp.

Los compuestos fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) son además útiles para el tratamiento de infecciones por protozoos causadas por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania* spp.

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

Un aspecto de esta invención se relaciona por lo tanto con el uso de un compuesto de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

Así como en seres humanos, las infecciones bacterianas también pueden ser tratadas usando un compuesto de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las reivindicaciones 1) y/o 3) (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aviares.

La presente invención también se relaciona con sales farmacéuticamente aceptables y con composiciones y formulaciones de compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las reivindicaciones 1) y/o 3).

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) debe entenderse como refiriéndose también a las sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y oportuno.

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

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I), (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) como el agente activo y de manera opcional portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes, y también puede contener antibióticos conocidos adicionales.

Como se ha mencionado anteriormente, los agentes terapéuticamente activos que contiene un compuesto de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las reivindicaciones 1), 4), 5), 11) y/o 13), sus sales y formulaciones de los mismos también están comprendidos en el ámbito de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las reivindicaciones 1) y/o 3) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral.

La producción de composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo en una manera que sea familiar para cualquier persona experimentada en la técnica (véase por ejemplo *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo los compuestos Los compuestos de fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica

en grupo con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Otro aspecto de la invención concierne un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente, el que comprende la administración al paciente de una cantidad farmacéutica de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, cualquier preferencia indicada por un compuesto de fórmula (I_N) (ya sea por los compuestos en sí mismos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos o las sales de los mismos, usos de los compuestos o de las sales de los mismos, etc.) se aplica *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula (I), (I_{P1}) (I_{CE-P1}) y/o de fórmula (I_{N-P1}).

Más aún, los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) también pueden usarse para propósitos de limpieza, por ejemplo, para retirar microbios patógenos y bacterias desde instrumentos quirúrgicos o para hacer aséptica una habitación o un área. Para tales propósitos, los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) puede estar contenidos en una formulación para solución o para un aerosol.

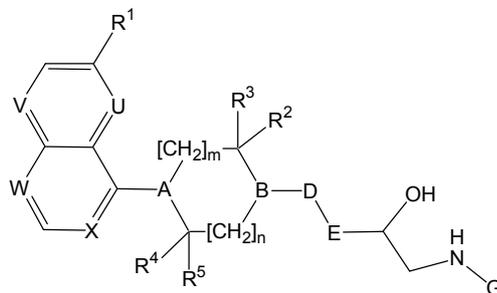
A menos que se use con respecto de las temperaturas, el término "alrededor" ubicado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "alrededor de" ubicado 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 a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, la expresión "temperatura ambiente" (ta) como se usa en este texto se refiere a una temperatura de alrededor de 25 °C.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)

Los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) denominados en lo sucesivo como "compuestos de fórmula (I)" pueden prepararse mediante los procedimientos presentados a continuación, mediante procedimientos presentados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares empleados, pero las condiciones pueden ser determinadas mediante una persona experimentada en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización.

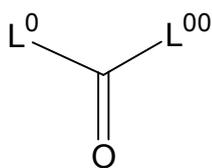
Las secciones a) hasta h) a continuación describen procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula (I). La preparación de los intermedios elaborados y de bloques básicos de preparación se describen más adelante. Los procedimientos sintéticos generales empleados de manera repetida a través de los Esquema más adelante son referenciados a y descritos al final de esta sección. Si no se indica de otra manera, los grupos genéricos o enteros U, V, W, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^c, R^d, R^e, R^h, A, B, D, E, G, m y n son tal como se define para la fórmula (I). Otras abreviaturas empleadas se definen en la sección experimental. En algunos casos los grupos genéricos R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^h, A, B, D o E podrían ser incompatibles con el grupo ilustrado en los Esquema a continuación y por lo tanto requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo "*Protective Groups in Organic Synthesis*", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de esta discusión, se asume que tales grupos protectores se encuentran en su lugar según sea necesario.

a) Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

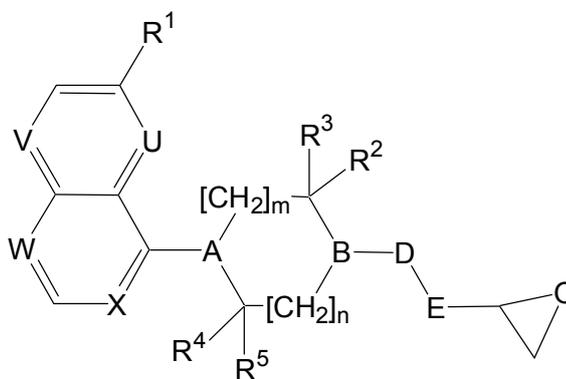
con un derivado ácido carbónico de fórmula (III),



(III)

5 en la que L^0 y L^{00} ambos representan cloro, $OCCl_3$, imidazolilo o succinimidiloxilo, o L^0 representa cloro y L^{00} representa $OCCl_3$. 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 piridina y a un rango de temperatura entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $+80\text{ }^\circ\text{C}$. En el caso en que haya una o dos funciones amino o alcohol libres en A, B, D o E, estos grupos funcionales son protegidos [véase procedimiento sintético general 1 y 2] antes de la reacción y los grupos protectores se retiraron después de la misma [véase procedimiento sintético general 3 y 10].

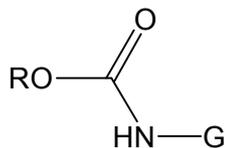
b) Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



10

(IV)

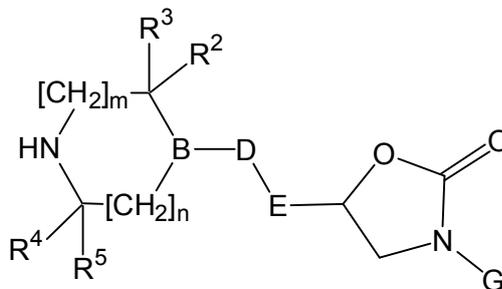
con el anión generado a partir de un compuesto fórmula (V),



(V)

15 en la que R representa alquilo o bencilo, con una base, tal como KHMDS. Esta reacción se lleva a cabo siguiendo el [procedimiento sintético general 4].

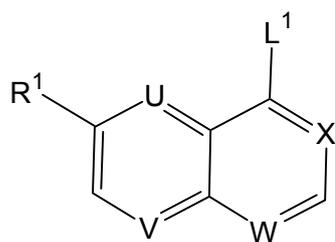
c) Los compuestos de fórmula (I) en los que A representa N pueden obtenerse mediante reacción con un compuesto de fórmula (VI)



20

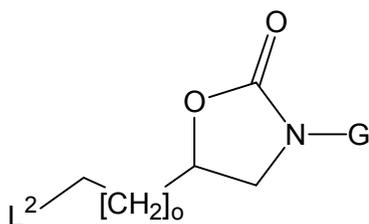
(VI)

con un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

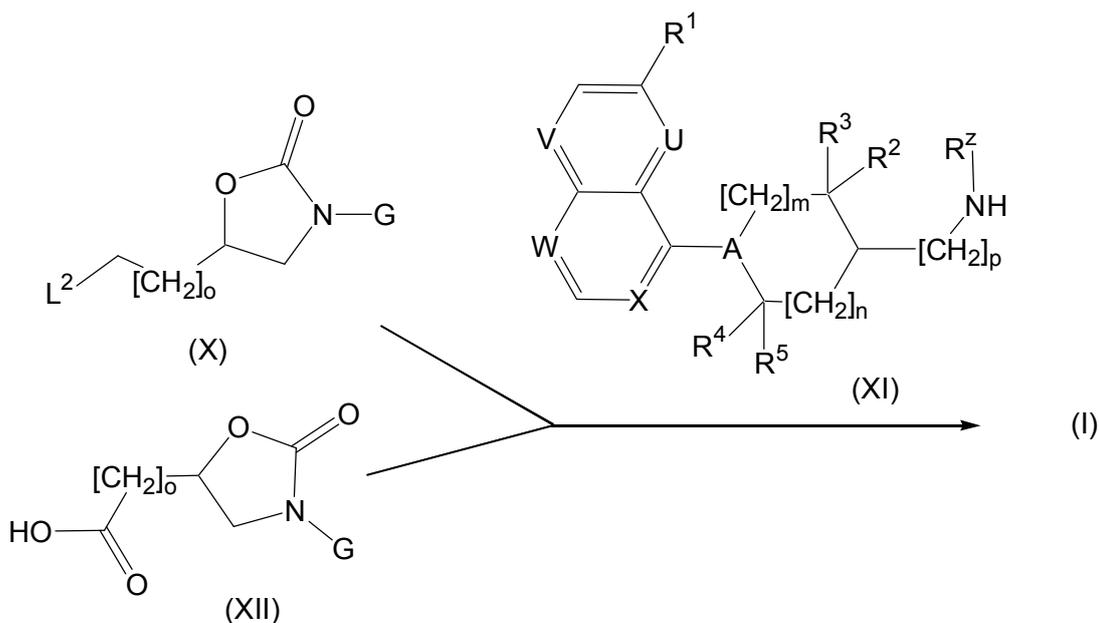
5 en la que L¹ representa cloro, bromo o OTf, en un disolvente tal como dioxano o EtOH entre alrededor de +20 °C y alrededor de +120 °C tal como se describe en el Procedimiento F en la sección experimental, o en presencia de un catalizador tal como se describe en el [procedimiento sintético general 5].



(X)

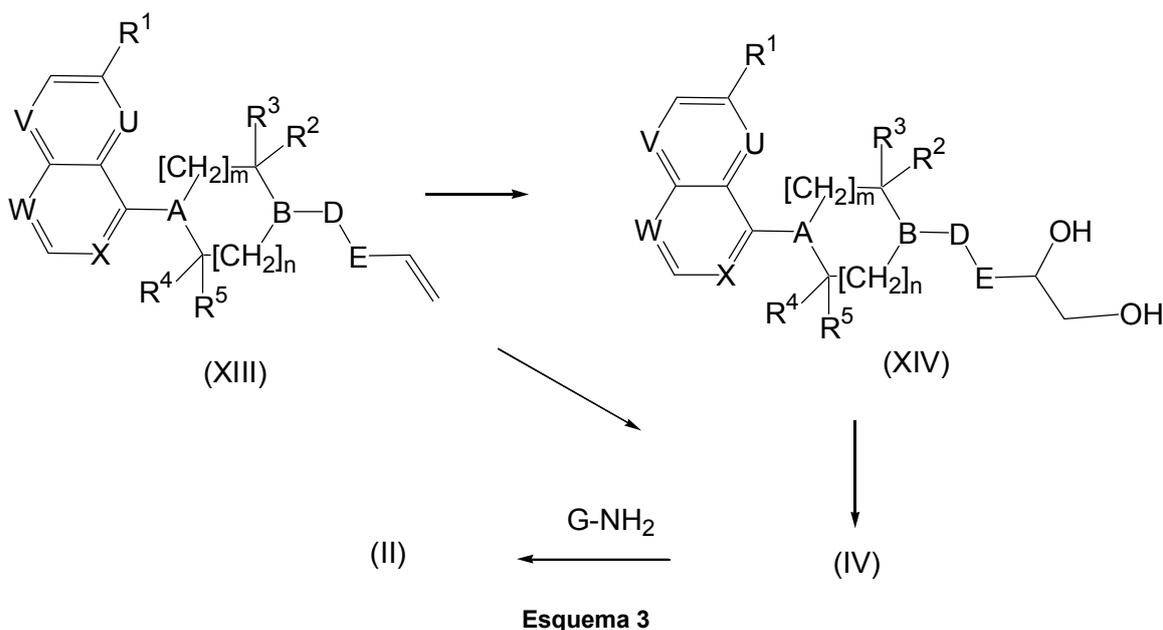
10 d) Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse tal como se muestra en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (I) en los que B representa CH, D representa NH, NR^c, *-CH₂-N(R^e)-, en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B, y E representa CH₂, CH₂CH₂ o CO pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI), en el que p representa el número entero 0 o 1 y R^z representa hidrógeno, R^c o R^e, con un compuesto de fórmula (X), en el que L² es como anteriormente siguiendo los [procedimientos sintéticos generales 7 y/o 11], o con un ácido de fórmula (XII) en el que o representa el número entero 0 o 1 siguiendo el [procedimiento sintético general 8]. En el caso en que R^z represente hidrógeno, el átomo de nitrógeno puede ser posteriormente además alquilado siguiendo el [procedimiento sintético general 11] o, preferentemente, usando procedimientos estándar de aminación reductiva.

15



Esquema 1

20 En el Esquema 1, R^z representa hidrógeno, R^c o R^e, como se define para la fórmula (I), o representa el número entero 0 o 1 y p representa el número entero 0 o 1.



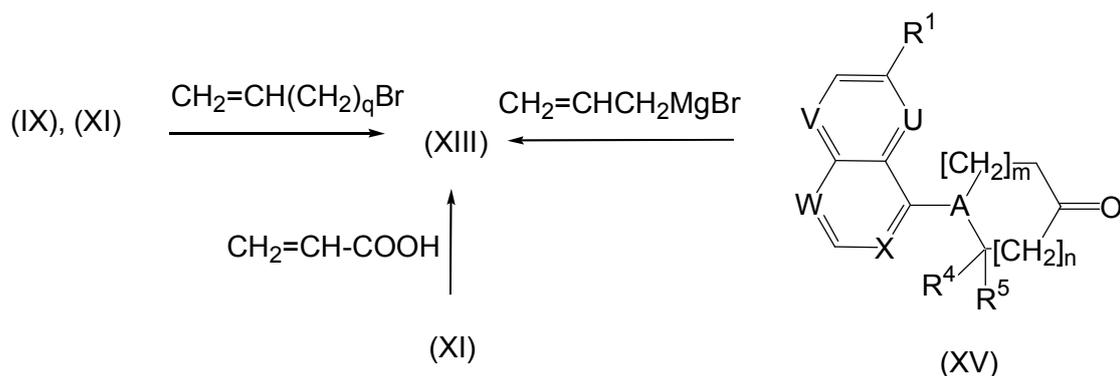
Los derivados de vinilo de fórmula (XIII) se transforman en sus epóxidos correspondientes de fórmula (IV) a través de epoxidación directa del enlace doble terminal con un perácido, tal como mCPBA o H₂O₂ en presencia de una base inorgánica tal como NaOH, NaHCO₃ o urea o vía una cis-dihidroxiación con OsO₄/NMO siguiendo el [procedimiento sintético general 9], o como se describe en *Tetrahedron Lett.* 1976, 23, 1973-76, seguido por una conversión en los epóxidos correspondientes después de mesilación o tosilación, y cierre del anillo en condiciones básicas tales como K₂CO₃ o NaOMe. En caso que se requieran epóxidos quirales, ellos pueden obtenerse mediante resolución cinética hidrolítica (HKR) catalizada por un complejo quiral (salen)-Co(III) (*por ejemplo*, [(*R,R*)-N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiaminato(2-)]cobalto(III) de la mezcla racémica de los epóxidos tal como se describe en Jacobsen y *col* en *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1307-1315 y *Science*, 1997, 277, 936-938. De manera alternativa, los epóxidos quirales también pueden obtenerse a partir de los derivados etilénicos de fórmula (XIII) ya sea a través de una epoxidación quiral Shi usando una cetona quiral tal como se describe en *Acc. Chem Res.* 2004, 37, 488-496 o a través de una cis-dihidroxiación quiral usando mezclas AD en presencia de metanosulfonamida en una mezcla agua/2-metil-2-propanol tal como se describe en *Chem. Rev.* 1994, 94, 2483. El sentido de inducción descansa en el ligando contenido en las mezclas, y sea un ligando basado en dihidroquinina en una mezcla αAD o un ligando basado en dihidroquinidina en una mezcla βAD [véase procedimiento sintético general 9]

En el caso particular en el que el grupo -D-E- representa -CH₂-NH-CH₂- o -NH-CH₂-, el epóxido de fórmula (IV) también puede ser obtenido mediante la reacción de las aminas de fórmula (XI) con epoclorhidrina, u opcionalmente con uno o más enantiómeros de epoclorhidrina, seguido de la protección de la función amina con un grupo benciloxicarbonilo o a *tert*-butoxicarbonilo siguiendo el [procedimiento sintético general 1], la formación del epóxido después de tratamiento básico y retirada del grupo amino protector temporal siguiendo el [procedimiento sintético general 10].

Los epóxidos de fórmula (IV) se hacen reaccionado con las aminas de fórmula G-NH₂ obteniendo los compuestos de fórmula (II).

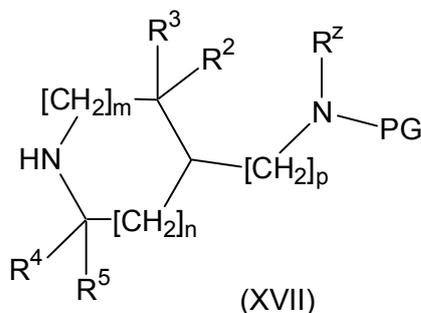
Los intermedios de fórmula (IV_A) se obtienen mediante la reacción de los epóxidos de fórmula (IV) con azida de sodio seguido de la hidrogenación sobre un catalizador metal noble tal como Pd en carbón y posterior transformación en sus carbamatos correspondientes con CbzCl o BOC₂O. El anillo oxazolidinona se forma por reacción posterior con NaH.

Los compuestos de fórmula (XIII) se obtienen tal como se muestra en el Esquema de reacción 4. Los compuestos de fórmula (XIII), en los que B representa N o CH se obtienen mediante la reacción de las aminas de fórmulas (IX) o (XI) con un alil halogenuro (q representa el número entero 1) siguiendo el [procedimiento sintético general 11]. Los compuestos de fórmula (XIII) en los que B representa C(OH), y R² y R³ representan H se obtienen mediante la reacción de una cetona de fórmula (XV) con bromuro de alil magnesio siguiendo el [procedimiento sintético general 6]. Los compuestos de fórmula (XIII) en los que B representa CH, D representa NH o *-CH₂NH₂- y E representa CO se obtienen mediante la reacción de las aminas de fórmula (XI) con ácido acrílico siguiendo el [procedimiento sintético general 8].



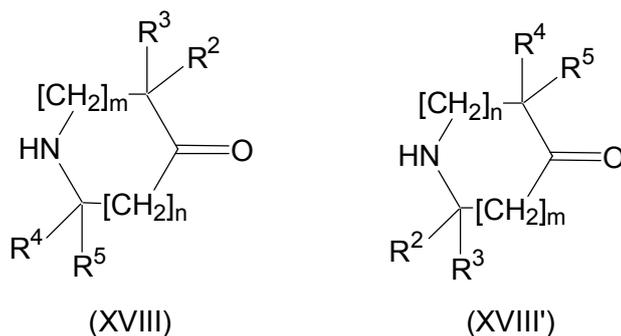
Esquema 4

- 5 Los compuestos de fórmulas (IX) y (XI) se obtienen haciendo reaccionar los derivados de fórmula (VII) en los que L¹ representa bromo u OTf con aminas de fórmula (XVII), en las que p representa el número entero 0 o 1, R² representa hidrógeno, R^b, R^c, R^e, R^f o R^g; y PG representa un grupo nitrógeno protector tal como benciloxicarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo,

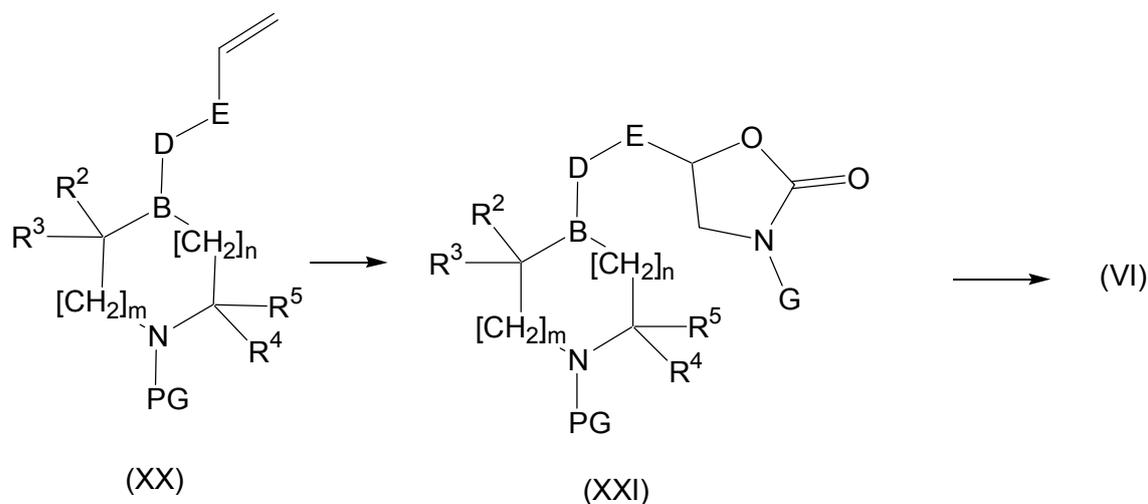


usando la misma metodología que la descrita en c) seguida de la retirada de los grupos nitrógeno protectores siguiendo el [procedimiento sintético general 10].

- 10 Los compuestos de fórmula (XV) en los que A representa N se obtienen mediante la reacción de los derivados de fórmula (VII) en los que L¹ representa bromo u OTf con compuestos de fórmula (XVIII) usando la misma metodología que la descrita en c). Los compuestos de fórmula (XI_A) se preparan de manera análoga.



Los compuestos de fórmula (VI) se obtienen como se describen en el Esquema 5.

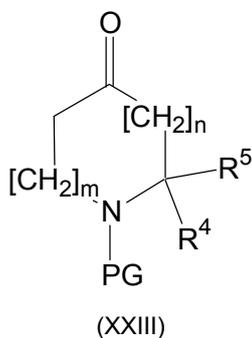


Esquema 5

5 Los derivados de vinilo (XX), en los que PG representa un grupo nitrógeno protector tal como benciloxycarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo, se transforman en las oxazolidinonas (XXI) usando uno de los procedimientos descritos en a) o b). El grupo protector de los compuestos de fórmula (XXI) se retiró para obtener los compuestos de fórmula (VI) siguiendo el [procedimiento sintético general 10].

BLOQUES BÁSICOS DE SÍNTESIS

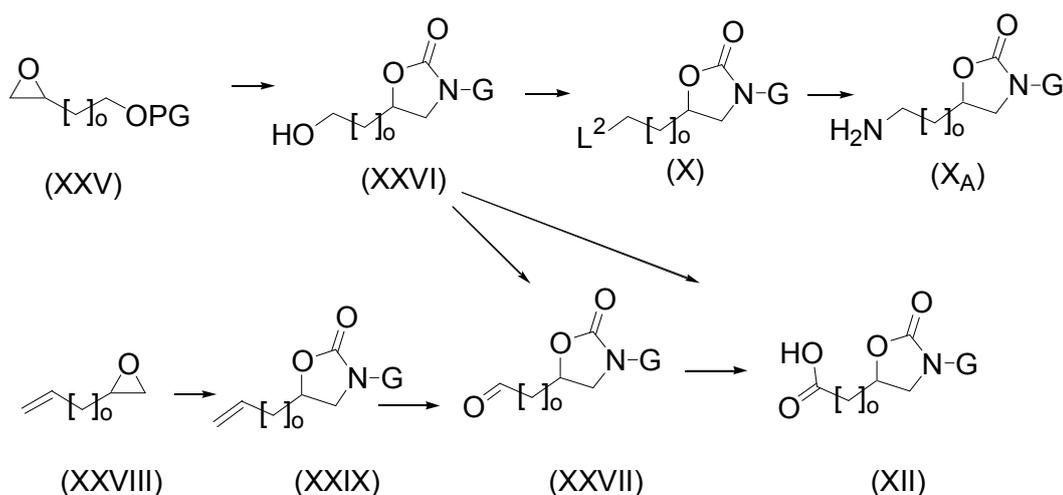
Los compuestos de fórmula (XX) en los que B representa C(OH), D representa un enlace, E representa CH₂, y R² y R³ cada uno representa H se preparan mediante la alquilación de los compuestos de fórmula (XXIII)



10 en la que PG representa un grupo nitrógeno protector tal como benciloxycarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo, con CH₂=CHCH₂MgBr.

15 Los compuestos de fórmula (XXIV) en los que B representa C(OH), D representa un enlace, E representa CH₂, y R², R³, R⁴, R⁵ representan hidrógeno se obtienen mediante reacción de los compuestos de fórmula (XIX'), en los que ambos R^x representan alquilo o ambos R^x en grupo forman un enlazante etan-1,2-diilo o un propan-1,3-diilo, con CH₂=CHCH₂MgBr, seguido de la desprotección del grupo cetal siguiendo el [procedimiento sintético general 12].

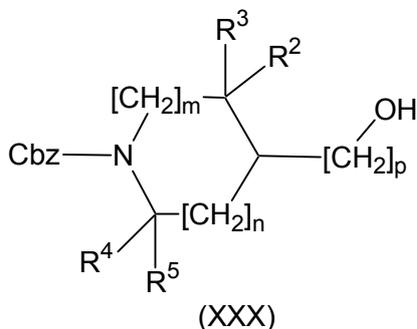
20 Los compuestos de fórmula (X) en los que o representa el número entero 0 o 1, L² representa O-Ms, O-Tf, O-Ts, cloro, bromo o yodo se obtienen a partir de los derivados alcohol correspondientes de fórmula (XXVI) siguiendo el [procedimiento sintético general 7], obteniéndose el último tal como se muestra en el Esquema de reacción 6. Los compuestos de fórmula (X) pueden a su vez ser transformados en las aminas correspondientes de fórmula (X_A) vía una reacción con azida de sodio y posterior hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble. PG representa -C(O)R, en donde R representa alquilo, o un grupo silililo protector tal como *tert*-butildimetilsilil-.



Esquema 6

Los derivados epóxido conocidos (XXV), en los que PG representa $-C(O)R$ y o representa el número entero 0, se hacen reaccionar con el anión del carbamato de fórmula (V) generado por la acción de una base fuerte tal como n-BuLi entre $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, proveyendo los alcoholes de fórmula (XXVI). De manera alternativa, los alcoholes de fórmula (XXVI) se obtienen, después de la desprotección final mediante la reacción del derivado epóxido conocido (XXV), en donde PG representa un grupo sililo protector y o representa el número entero 1, con un compuesto de fórmula $G-NH_2$ de acuerdo con los procedimientos descritos en a) y el Esquema de reacción 3 anterior. Los ácidos de fórmula (XII) pueden obtenerse mediante la oxidación de ya sea el alcohol correspondiente de fórmula (XXVI) o del aldehído de fórmula (XXVII) siguiendo el [procedimiento sintético general 13]. Los aldehídos de fórmula (XXVII) se obtienen a partir de los alquenos fórmula (XXIX) después de una cis-dihidroxiación con OsO_4 en tándem y corte peryódico, o, de manera alternativa, a partir del alcohol correspondiente de fórmula (XXVIII) siguiendo el [procedimiento sintético general 14]. Los alquenos de fórmula (XXIX) se obtienen a partir de los epóxidos conocidos de fórmula (XXVIII) después de la apertura del anillo con las aminas de fórmula $G-NH_2$, seguido de la formación de oxazolidinona como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula (XVII) en los que m y n representa el número entero 0, p representa el número entero 1, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan H y PG representa *tert*-butoxicarbonilo están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (XVII) en los que m representa el número entero 1 y n representa el número entero 0, p representa el número entero 0, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^z representan H y PG representa *tert*-butoxicarbonilo están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (XVII) en los que R^z representa alquilo (C_1-C_4) se obtienen a partir de los alcoholes conocidos de fórmula (XXX) en los que m, n y p representan de manera independiente el número entero 1 o 0 mediante transformación del alcohol en la amina correspondiente mediante reacción con la amina de fórmula R^z-NH_2 en la que R^z representa alquilo (C_1-C_4), siguiendo el [procedimiento sintético general 7], protección de la función amina con un grupo BOC siguiendo el [procedimiento sintético general 1] y retirada del grupo Cbz protector siguiendo el [procedimiento sintético general 10].



Los compuestos de fórmula (XVIII) en los que m representan el número entero 1 y n representan el número entero 0 y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan H están disponibles en el mercado.

Los carbamatos de fórmula (V) se preparan a partir de las aminas $G-NH_2$ que están disponibles en el mercado siguiendo el [procedimiento sintético general 1].

La quinolina requerida, [1,5]-naftiridina, quinazolina y quinoxalina, derivados de fórmula (VII) en los que L^1 representa OTf se preparan a partir de los derivados de fórmula (VII) correspondientes en los que L^1 representa OH

siguiendo procedimientos análogos a aquellos a aquellos descritos en WO 2000/40554, WO 2002/008224 y WO 2004/002490.

5 La quinolina requerida, [1,5]-naftiridina, quinazolina y quinoxalina, derivados de fórmula (VII) en los que L¹ representa Br están disponibles en el mercado o se preparan siguiendo procedimientos de la literatura. Por ejemplo, los compuestos en los que L¹ = Br, W = N y X = V = U = CH are preparado de acuerdo con WO 2003/087098, los compuestos en los que L¹ = Br, W = V = N y X = U = CH son preparados de acuerdo con WO 2006/032466, los compuestos en los que L¹ = Br, X = N y U = V = W = CH o en los que L¹ = Cl, W = N y X = V = U = CH se preparan de acuerdo con WO 2004/089947, y los compuestos en los que L¹ = Cl, V = N y X = W = U = CH son preparados de acuerdo con WO 2005/019215. Los compuestos de fórmula (VII) en los que L¹ = OH se hacen reaccionar con PBr₃ en DMF a 40 °C y proveen los derivados de fórmula (VII) en los que L¹ = Br.

Los derivados de fórmula (VII) en los que L¹ representa Li pueden prepararse a partir de los derivados correspondientes de fórmula (VII) en los que L¹ representa Br después de reacción con *n*-BuLi entre -80 °C y -30 °C en un disolvente tal como THF o éter.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Procedimiento sintético general 1: protección de amina

Las aminas están usualmente protegidas como carbamatos tales como Alloc, Cbz, BOC o FMOC. Se obtuvieron mediante la reacción de la amina con cloroformato de alilo o bencilo, di *tert*-butil di-carbonato o FMOC-Cl en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También se las puede proteger como derivados *N*-bencilo mediante reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato de sodio o TEA. De manera alternativa, los derivados *N*-bencilo pueden obtenerse a través de aminación reductiva en presencia de benzaldehído y de un reactivo borohidruro tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃ en un disolvente tal como MeOH, DCE o THF. Estrategias adicionales para introducir otros grupos amina protectores se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento sintético general 2: protección de alcoholes

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

Procedimiento sintético general 3: desprotección de hidroxil

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

Procedimiento sintético general 4: oxazolidinonas a través de glicidil ésteres

El carbamato de fórmula (V) se hace reaccionar en un disolvente seco tal como THF con una base orgánica fuerte tal como *n*-BuLi entre -100 °C y -30 °C o con *tert*-butoxido de litio o potasio o KHMDS entre -100 °C y -30 °C. El anión se hace reaccionar a estas temperaturas con el epóxido requerido y se permite que alcance la temperatura ambiente.

Procedimiento sintético general 5: aminación de Buchwald Hartwig

El haluro aromático o el triflato se hacen reaccionar con la amina correspondiente en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando tal como DPEphos y en presencia de una base tal como K₃PO₄, entre +20 °C y +100 °C, tal como se describe en *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2232-2235.

En la variante de Goldberg, la reacción se lleva a cabo entre un haluro aromático o triflato y un lactamo en presencia de CuI, una base inorgánica tal como K₂CO₃ o K₃PO₄ entre +40 °C y +110 °C, tal como se describe en *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 1181-86.

Procedimiento sintético general 6: adición de reactivos orgánicos metálicos a cetonas

Los reactivos de Grignard se preparan haciendo reaccionar el haluro en un disolvente aprótico seco tal como THF o éter con magnesio. La reacción se inicia mediante la adición de una traza de I₂. Los reactivos de litio se preparan

mediante la reacción del haluro en un disolvente aprótico seco tal como THF o éter con un reactivo butil-litio. El reactivo órgano metálico se hace reaccionar con la cetona correspondiente entre -80 °C y +60 °C en un disolvente aprótico seco tal como THF o éter.

Procedimiento sintético general 7: sustitución

- 5 El alcohol se hace reaccionar con Ms-Cl, Tf-Cl o Ts-Cl en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como piridina, THF o DCM entre -30 °C y +50 °C. En el caso de trifluorometanosulfonato o metanosulfonato, Tf₂O o Ms₂O también pueden usarse. Estos sulfonatos se pueden hacer reaccionar con yoduro de sodio en acetona o DMF entre +40 °C y +120 °C suministrando los derivados yodo correspondientes. Una vez activados (ya sea como un sulfonato o un derivado yodo), el alcohol reacciona con una amina tal como se describe en [procedimiento sintético general 11].

Procedimiento sintético general 8: acoplamiento de amida

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

Procedimiento sintético general 9: cis-dihidroxiación

- 25 El diol se obtuvo mediante dihidroxilación de los derivados etilénicos correspondientes usando una cantidad catalítica de tetróxido de osmio en presencia de un co-oxidante tal como NMO en un disolvente acuoso tal como una mezcla acetona-agua o DCM-agua (véase Cha, J.K. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795). Los cis-dioles quirales se obtienen mediante el uso de mezcla AD α o mezcla AD β en presencia de metanosulfonamida en una mezcla agua/2-metil-2 propanol tal como se describe en *Chem. Rev.* (1994), *94*, 2483. El sentido de la inducción descansa en el ligando quiral contenido en la mezcla AD, ya sea un ligando basado en dihidroquinina en la mezcla AD α o a un ligando basado en dihidroquinidina en la mezcla AD β.

Procedimiento sintético general 10: desprotección amino

- 30 Los carbamatos de bencilo se desprotegen mediante hidrógenolisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o Pd(OH)₂/C). El grupo Boc se retiró 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. Procedimientos adicionales para retirar grupos amina protectores se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento sintético general 11: alquilación

- 40 El derivado amina se hace reaccionar con un compuesto de fórmula alquil-L², en la que L² representa O-Ms, O-Tf, O-Ts, Cl, Br o I, un compuesto de fórmula (X) en la que L² representa O-Ms, O-Tf, O-Ts, Cl, Br o I, o un alil- o homoalil halogenuro en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃ o una base orgánica tal como TEA en un disolvente tal como THF entre 0 °C y +80 °C. Se pueden encontrar detalles adicionales en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, (1999). Sección aminas pág.779.

Procedimiento sintético general 12: desprotección de quetal

- 45 El quetal es convertido en su cetona correspondiente en condiciones ácidas tales como HCl acuoso diluido en MeOH, AcOH acuoso diluido o mediante el uso de una resina ácida tal como Amberlite IR120H o DOWEX 50W8 en una mezcla agua-solvente tal como MeOH/agua o THF/agua.

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

- 50 Los aldehídos pueden oxidarse en sus ácidos correspondientes mediante una variedad de procedimientos tal como se describe en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations*; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados pág. 1653-1655. Entre ellos, se usan frecuentemente permanganato de potasio en una mezcla acetona-agua (véase *Synthesis* 1987, 85) clorito de sodio en 2-metil-2-propanol en presencia de 2-metil-2-buteno (véase *Tetrahedron* 1981, 37, 2091-2096).

Los alcoholes pueden oxidarse directamente en sus ácidos correspondientes mediante una variedad de procedimientos como se describe en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group*

Preparations; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados p.1646-1648. Entre ellos, [bis(acetoxi)yodo]benceno en presencia de TEMPO, se usan frecuentemente los reactivos de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$), NaIO_4 en presencia de RuCl_3 , KMnO_4 o piridina $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

5 **Procedimiento sintético general 14: formación de aldehídos**

Los alcoholes pueden ser transformados en sus aldehídos correspondientes mediante oxidación en condiciones de Swern (véase D. Swern y col., *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2480-2482) o 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 mediante reducción controlada con un reactivo hidruro pesado tal como DIBAH.

10 **Procedimiento sintético general 15: hidrólisis de éster en ácidos carboxílicos**

Cuando la cadena lateral del éster es un alquilo lineal, la hidrólisis es usualmente empleado mediante el tratamiento con un hidróxido alcalino tal como LiOH, KOH o NaOH en una mezcla agua-dioxano o agua-THF entre 0 °C y +80 °C. Cuanto la cadena lateral del ésteres *terc*-butilo, la hidrólisis puede ser llevada a cabo en TFA puro o TFA diluido o HCl en un disolvente orgánico tal como éter o THF. Cuando la cadena lateral del éster es el grupo alilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) en presencia de un neutralizador de cationes π -alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributil-estaño entre 0 °C y +50 °C en un disolvente tal como THF. Cuando la cadena lateral del éster es bencilo, la reacción se lleva a cabo bajo hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH, THF o EA. Estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de ácido y procedimientos generales para su retirada se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis* 3ª edición; 1999, 369-441; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) obtenidos de acuerdo con los procedimientos de preparación generales anteriormente pueden después, si se desea, convertirse en sus sales, y notablemente en sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Cuando los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) se obtienen en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados usando procedimientos conocidos por las personas experimentadas en la materia: por ejemplo, mediante formación y separación de sales diastereoméricas mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y eluyente B (hexano), a una tasa de flujo de 0,8 hasta 150 ml/min.

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

Sección experimental

35 **Abreviaturas (como se usan en este texto y en la descripción anterior)**

AcOH	ácido acético
mezcla AD α	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinin)ftalazina, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 y $\text{K}_2\text{OsO}_1,2\text{H}_2\text{O}$
mezcla AD β	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinidin)ftalazina, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 y $\text{K}_2\text{OsO}_1,2\text{H}_2\text{O}$
alloc	aliloxicarbonil-
40 ac.	acuoso
BINAP	2,2'- <i>bis</i> (difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
BOC	<i>terc</i> -butoxicarbonil-
BOC ₂ O	<i>terc</i> -butil dicarbonato
n-BuLi	n-butil litio
45 Cbz	benciloxicarbonil-
CC	cromatografía de columna usando SiO_2
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
d	dífa(s)
DCM	diclorometano
50 DCC	N,N'-diclohexilcarbodiimide
DCE	1,2-dicloroetano
DPEphos	bis(2-difenilfosfinofenil)éter
DHQD	dihidroquinidina
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
55 DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida

	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	equiv.	equivalente(s)
5	IEN	ionización por electronebulización
	Et	etilo
	éter	dietiléter
	EtOH	etanol
	Et ₃ SiH	trietilsilano
10	Fmoc	9-fluorenilmetiloxycarbonil-
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
	hex	hexano
	HOBt	hidroxibenzotriazol
15	KHMDS	is(trimetilsilil)amida de potasio
	KOtBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
	LiOtBu	<i>tert</i> -butóxido de litio
	mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
	Me	metilo
20	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	Ms	metanosulfonil-
	EM	espectroscopía de masa
25	Ms ₂ O	anhídrido de ácido metanosulfónico
	EM 3A	tamices moleculares (3 Å)
	NaOMe	metilato de sodio
	NMO	<i>N</i> -metilmorfolin <i>N</i> -óxido
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
30	OAc	acetato
	org.	orgánico
	PHAL	ftalazina
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
35	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilil-
	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil-
	TBME	<i>tert</i> -butil-metil-éter
	TEA	trietilamina
40	TEMPO	2,2,4,4-tetrametilpiperidina 1-óxido
	Tf	trifluorometanosulfonil-
	Tf ₂ O	anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
45	Ts	<i>p</i> -toluensulfonil-

Todas las temperaturas se presentan en °C. Los compuestos se caracterizan mediante RMN ¹H (300 MHz) (Varian Oxford); o mediante RMN ¹H (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los corrimientos químicos se presentan en ppm relativos al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, a = amplio, las constantes de acoplamiento se presentan en Hz. De manera alternativa los compuestos son caracterizados mediante LC-EM (Sciex API 2000 con una boba binaria Agilent 1100 y DAD, usando columnas basadas en RP-C18); mediante TLC (placas de TLC de Merck, sílica gel 60 F₂₅₄); o mediante punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante cromatografía usando sílica gel 60A. El NH₄OH que se emplea para CC es 25 % acuoso. Los racematos se separaron en sus enantiómeros tal como se describe anteriormente. Las condiciones preferidas para HPLC quiral son: Columna ChiralPak AD (4,6 x 250 mm, 5 μm), usando una mezcla isocrática (por ejemplo, 10/90) de eluyente A (EtOH, en presencia de dietilamina en una cantidad de por ejemplo, 0,1 %) y eluyente B (hexano), a una tasa de flujo de por ejemplo, 0,8 ml/min.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento B: formación de oxazolidinona con CDI

60 Una solución del amino alcohol (1 mmol) y CDI (1-2 equiv.) en THF (2 ml) se calentó a 50 °C hasta que la reacción se completó. La mezcla se repartió entre EA (20 ml) y agua (20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró.

Procedimiento C: protección Cbz de las aminas

Una mezcla de amina (1 mmol), NaHCO₃ saturado acuoso (2 ml) y acetona (2 ml) se trató gota a gota con cloroformato de bencilo (1,05 equiv.). Después de que cesara el desprendimiento de CO₂, la mezcla se repartió entre EA y NaHCO₃ saturado acuoso, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida.

5 **Procedimiento D: formación de oxazolidinona**

Una solución del derivado 1-cloro-2-hidroxi-propan-3-ilo (o clorhidrina) (0,5 mmol) y la amina Cbz-protegida (0,5 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento C) en DMF (2 ml) se trató con LiOtBu (0,68 ml de una solución 2,2 M en THF, 3 equiv.). La mezcla se agitó a ta hasta que la reacción se completó, se diluyó con EA y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró. Se consiguió la purificación mediante CC (EA/MeOH 9:1 + NH₄OH al 1 %).

10 **Procedimiento E: desprotección BOC**

La amina BOC protegida (1 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con TFA (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró al vacío y se dispuso en DCM/NH₄OH acuoso. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró.

Procedimiento F: sustitución aromática nucleofílica

15 Una mezcla del haluro de arilo o del triflato de arilo (1 mmol), amina (1 mmol) y DIPEA (1,2 mmol) en NMP (4 ml) se calentó a 70-80 °C hasta que la reacción se completa. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), solución salina, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC.

Procedimiento G: hidrogenación del grupo Cbz

20 Una suspensión del carbamato de bencilo (1 mmol) en MeOH (6 ml) se hidrogenó sobre de Pd al 5 o 10 %/C (200 mg) durante 2 h. El catalizador se filtró y la torta de filtro se lavó cuidadosamente con MeOH y DCM. El filtrado se concentró a presión reducida.

Procedimiento H: alquilación de las aminas con mesilatos

25 Una solución de la amina (1,8-2,3 mmol) y el mesilato (1 mmol) en DMSO seco se calentó a 70 °C hasta que la reacción se completó (2-5 d). Después de enfriamiento se añadieron agua y EA y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EA y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x) y solución salina, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC. De manera alternativa la reacción también se puede llevar a cabo con 1 mmol de amina en presencia de 1,1 mmol de DIPEA.

Procedimiento I: alquilación de aminas con yoduros

30 Una solución de amina (1 mmol), yoduro (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calentó a 70 °C hasta que la reacción se completó (1-3 d). Después de enfriamiento se añadieron agua y EA y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EA y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x) y solución salina, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC.

Procedimiento J: acoplamiento de amida con HATU

35 A una solución de la amina (1 mmol), el ácido (1 mmol) y DIPEA (4 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (2 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta hasta que la reacción se completó. Se añadieron agua y EA, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua y solución salina, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC.

Procedimiento M: Metilación a través de aminación reductiva

40 A una solución de amina (1 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió unas pocas gotas de DCE a una solución acuosa al 37 % de formaldehído (2 mmol). Después de 10 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (3 mmol) y se mantuvo la agitación hasta que la reacción se completó. La mezcla se vierte en HCl 0,1 M para detener la reacción. La mezcla se hace alcalina mediante la adición de NH₄OH 25 % y se extrajo con EA (2 x). Las fases orgánicas se lavaron con solución salina, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por CC.

45 **PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS**

Ejemplo de referencia 1: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino)-metil)-oxazolidin-2-ona

ER1. i) de ácido [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-carbámico

Una mezcla de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (495 mg, 2,07 mmol, preparada como en el documento WO

2006/032466) y *terc*-butil-[(acetidin-3-il)metil]carbomato (405 mg, 1,05 equiv.) en pentanol (2 ml) se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mayor parte del disolvente se retiró al vacío a una temperatura elevada (50-60 °C). El residuo se trituró con éter para formar el intermedio deseado como sólido de color beis (300 mg, 42 %). EM (IEN, m/z): 345,5 [M+H⁺].

5 **ER11.ii) C-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metilamina**

A una solución del intermedio *ER1. i)* (290 mg, 0,842 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron Et₃SiH (0,294 ml, 2,2 equiv.) y TFA (3 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a ta. La solución se concentró a sequedad, después se diluyó con DCM y se basificó con NH₄OH ac. La fase ac. se extrajo dos veces con 9:1 DCM/MeOH. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el intermedio deseado como aceite de color amarillo (180 mg, 88 %). EM (IEN, m/z): 245,1 [M+H⁺].

ER1. iii) (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona

Una solución de bencil éster de ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (3,0 g, 10,5 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento C en THF (60 ml) se enfrió a -78 °C antes de la adición gota a gota de *n*-BuLi (5,1 ml de una solución 2,5 M en hex, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se calentó a -15 °C. A esta temperatura se añadió gota a gota (*R*)-glicidil butirato (1,98 g, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante toda la noche. Se añadió Cs₂CO₃ (punta de una espátula) y la mezcla se calentó a 40 °C hasta la conversión completa. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con solución saturada de NH₄Cl y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Mediante CC (hex/EA 2:1 a 1:1) dio el intermedio deseado como sólido de color beis (1,09 g, 41 %).
RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 5,8, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 4,10-3,90 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H).

ER1. iv) (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

Una solución del intermedio *ER1. iii)* (1 g, 4 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (0,62 g, 1,2 equiv.) y Ms-Cl (0,502 g, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el intermedio deseado (1,26 g, 97 %) como sólido incoloro, que se usó en la etapa siguiente sin mayor purificación. EM (IEN, m/z): 329,8 [M+H⁺].

30 **ER1. v) (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino)-metil-oxazolidin-2-ona**

Una solución del intermedio *ER1. iv)* (57 mg, 0,173 mmol) y del intermedio 1 ii) (85 mg, 2 equiv.) en DMSO seco (1,5 ml) se calentó a 70 °C durante 3 d. Después de enfriamiento a ta se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron y el residuo se purificó por CC (DCM-MeOH-NH₄OH 1000:50:4) para proporcionar el compuesto del título como espuma incolora (16 mg, 19 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,85 (m, 1 H), 6,21 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 4,25 (s, 4 H), 4,14 (m, 2 H), 3,99 (m, 4 H), 3,81 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1 H), 2,98 (m, 5 H),
40 EM (IEN, m/z): 478,3 [M+H⁺].

Ejemplo de referencia 2: [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amida de ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

ER2. i) ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

A una solución de (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (antípoda enantiomérico del intermedio 1 iii), preparado a partir de (S)-glicidil butirato, 985 mg, 3,92 mmol,) en agua/MeCN 1:1 (20 ml) enfriado a 0 °C se le añadieron diacetoxiyodobenceno (2,83 g, 2,2 equiv.) y TEMPO (122 mg, 0,2 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a ta durante toda la noche. Se añadieron EA y Na₂CO₃ saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó una vez más con EA y después se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso 1 M. Después la fase acuosa se extrajo 2x con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el intermedio deseado como sólido incoloro (847 mg, 81 %). EM (IEN, m/z): 266,3 [M+H⁺].

ER2. ii) [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

55 A una solución del intermedio *ER1. ii)* (100 mg, 0,41 mmol), del intermedio *ER2. i)* (103 mg, 0,40 mmol) y DIPEA

(0,27 ml, 4 equiv.) en DMF (4 ml) se le añadió HATU (311 mg, 2 equiv.). La solución resultante se agitó a ta durante 4 h. EA y se añadió agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina/agua (3x), se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter-DCM-MeOH para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 20 %) como sólido de color beis.

EM (IEN, m/z): 492,2 [M+H⁺].

Ejemplo 1: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[S]-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona

1. i) terc-butil éster de ácido [(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico

Una mezcla de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (1,50 g, 6,27 mmol, preparada como en el documento WO 2006/032466) y (S)-(-)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (1,17 g, 6,27 mmol) en pentanol (5 ml) y DIPEA (1,24 ml, 1,2 equiv.) se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mayor parte del disolvente se retiró al vacío a una temperatura elevada (50-60 °C). El residuo se trituró con éter para retirar la amina residual. el licor madre se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH 1000:50:4) para proporcionar el intermedio deseado como una espuma de color beis (1,86 g, 86 %).

EM (IEN, m/z): 345,2 [M+H⁺].

1. ii) (S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamina

A una solución del intermedio *1. i)* (913 mg, 2,65 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron Et₃SiH (0,463 ml, 1,1 equiv.) y TFA (5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a ta. La solución se concentró a sequedad, después se diluyó con DCM y se basificó con NH₄OH acuoso. La fase acuosa se extrajo dos veces con 9:1 DCM/MeOH. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el intermedio deseado como un sólido de color pardo (535 mg, 83 %).

EM (IEN, m/z): 245,2 [M+H⁺].

1. iii) (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[S]-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona

Una solución del intermedio *1. ii)* (50 mg, 0,152 mmol) y (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico (antípoda enantiomérico del intermedio *1 iv)*, preparado a partir de (S)-glicidil butirato en analogía con el Ejemplo de referencia 1, etapas iii) y iv), 111 mg, 3 equiv.) en DMSO seco (1,5 ml) se calentó a 70 °C durante 3 d. Después de enfriamiento hasta ta se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron y el residuo se purificó por CC (DCM-MeOH-NH₄OH 1000:50:4) para proporcionar el compuesto del título como espuma de color amarillo pálido (18 mg, 25 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,32 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,01 (m, 3 H), 6,82 (m, 1 H), 6,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 4,19 (m, 5 H), 3,96 (m, 6 H), 3,79 (m, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 2,99 (m, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H).

EM (IEN, m/z): 478,0 [M+H⁺].

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

El compuesto del título se obtuvo a partir de (R)-(+)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina en analogía con el Ejemplo 1 como una espuma incolora (150 mg, 25 %).

EM (IEN, m/z): 478,0 [M+H⁺].

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

ER3. i) bencil éster de ácido [1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-carbámico

Un vial secado en horno se cargó con 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (comercial; 2,0 g, 7,78 mmol), paladio(II)acetato (70 mg, 0,31 mmol), DPPhos (335 mg, 0,62 mmol), K₃PO₄ (4,13 g, 19,45 mmol) y bencil éster de ácido acetidin-3-il-carbámico (1,68 g, 8,17 mmol). La mezcla resultante se purgó con argón durante varios minutos. Después se añadió dioxano (25 ml) mediante una jeringa y la suspensión resultante se purgó con argón durante 3 min. Después la mezcla se calentó a 85 °C durante toda la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se extrajo con EA/agua. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Al sólido resultante se le añadieron TBME y unas pocas gotas de DCM y MeOH y la mezcla se sometió a sonicación durante 5 min y se filtró para proporcionar el intermedio del título como un sólido de color beis (2,53 g, 85 %).

EM (IEN, m/z): 338,1 [M+H⁺].

ER3. ii) 1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamina

De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio *ER3. i)*, el intermedio deseado se aisló como un sólido incoloro (1,13 g, 70 %).

EM (IEN, m/z): 249,5 [M+H⁺].

ER3. iii) 6-[(S)-3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-propilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

5 A una solución de *terc*-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano (comercial; 13,0 g, 69 mmol) en MeCN (220 ml) se le añadió LiClO₄ (22 g, 207 mmol). Se añadió 6-amino-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona (comercial; 11,45 g, 64 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000/25/2 → 1000/100/2) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color pardo pálido (11,16 g, 44 %).

10 EM (IEN, m/z): 353,3 [M+H⁺].

ER3. iv) 6-[(S)-5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

15 Una solución del intermedio *ER3. iii)* (11,16 g, 30 mmol) y CDI (5,57 g, 33 mmol) en THF (130 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h; la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre EA y agua. Se filtró algo del producto cristalizado y se lavó con H₂O y EA para dar 5,21 g. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purifica mediante se purifica mediante CC (DCM/MeOH 1000:50:4) para dar 2,28 g adicionales como un sólido incoloro (7,49 g, 63 %).

EM (IEN, m/z): 379,2 [M+H⁺].

ER3. v) 6-((S)-5-hidroxitetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20 Una suspensión del intermedio *ER3. iv)* (11,49 g, 29,1 mmol) en THF (30 ml) se trató con TBAF (1 M en THF, 29,1 ml). La solución de color amarillo se agitó a 0 °C durante 3 h y después se repartió entre agua y EA. Se filtró algo del producto de cristalización y se lavó con H₂O y EA para dar 6,49 g. La fase acuosa se extrajo con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. el producto en bruto se trituró con EA para dar 1,23 g (total 7,72 g, 95 % como un sólido de color blanquecino).

25 EM (IEN, m/z): 265,5 [M+H⁺].

ER3. vi) (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

En analogía con la preparación del intermedio 1.iv), el compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 45.v como un sólido de color blanquecino (1,40 g, 44 %).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,72 (s, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 2,1, 0,6 Hz, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 4,95 (m, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,49 (m, 2 H), 4,11 (t, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H).

EM (IEN, m/z): 343,2 [M+H⁺].

ER3. vii) 6-((R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

35 De acuerdo con el procedimiento H y a partir de los intermedios *ER3. ii)* y *ER. vi)*, se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (49 mg, 28 %).

EM (IEN, m/z): 495,1 [M+H⁺].

Ejemplo de referencia 4: (R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-oxazolidin-2-ona

ER4. i) (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-hidroxitetil-oxazolidin-2-ona

40 A partir del bencil éster de ácido (3-fluoro-4-metil-fenil)-carbámico (preparado a partir de 3-fluoro-4-metil-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) y (S)-glicidil butirato y siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del intermedio 1.iii) (procedimiento D), el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo (4,16 g, 65 %).

EM (IEN, m/z): 226,0 [M+H⁺].

ER4. ii) (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

En analogía con el Ejemplo de referencia *ER4. i)*, el compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio *ER4. i)* y Ms-Cl como un sólido de color amarillo (1,62 g, 100 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,44 (dd, *J* = 12,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 4,98 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,16 (t, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H).

50 *ER4. iii) (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-yodo metil-oxazolidin-2-ona*

Una mezcla del intermedio *ER3. ii)* (640 mg, 2,11 mmol) y NaI (1,27 g, 8,44 mmol) en acetona (12 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con agua/DCM. La fase orgánica se lavó con

solución salina, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (600 mg, 85 %).

EM (IEN, m/z): 335,9 [M+H⁺].

5 46.iv) (R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio ER3. ii) y del intermedio ER4. iii), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (45 mg, 35 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,30 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,94 (m, 2 H), 4,75 (m, 1 H), 4,42 (m, 2 H), 3,96 (m, 6 H), 3,05 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,24 (d, J = 1,8 Hz, 3 H).

EM (IEN, m/z): 456,6 [M+H⁺].

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

ER5. i) (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

15 El compuesto del título se preparó a partir del enantiómero (S) del intermedio ER1. iii) como se describe en el Ejemplo de referencia 1) etapa 1.iv) y se aisló como un material incoloro (1,11 g, 50 %).

EM (IEN, m/z): 330,1 [M+H⁺].

ER5. ii) (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-yodo metil-oxazolidin-2-ona

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (393 mg, 70 %) a partir del intermedio E51. i) y NaI siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 4 etapa RE4. iii).

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

EM (IEN, m/z): 362,1 [M+H⁺].

25 ER5. iii) (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona

Se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (50 mg, 45 %) a partir de los intermedios ER3. ii) y ER5. ii) siguiendo el procedimiento I.

EM (IEN, m/z): 482,2 [M+H⁺].

30 **Ejemplo de referencia 6: 6-((R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

ER6. i) 6-[(S)-3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-propilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

En analogía con la preparación del intermedio ER3. v) y a partir de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (comercial), el compuesto del título se obtuvo como una espuma de color pardo pálido (11,16 g, 44 %).

EM (IEN, m/z): 369,3 [M+H⁺].

35 ER6. ii) 6-[(S)-5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

En analogía con la preparación del intermedio ER3. v), el compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio ER6. i) como un sólido de color blanquecino (7,49 g, 63 %).

EM (IEN, m/z): 395,1 [M+H⁺].

ER6. iii) 6-[(S)-5-hidroxi metil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

40 En analogía con la preparación del intermedio ER3. iii), el compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio ER6. ii) como un sólido incoloro (7,72 g, 95 %).

EM (IEN, m/z): 281,3 [M+H⁺].

ER6. iv) (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido toluen-4-sulfónico

45 A una solución del intermedio ER3. iii) (3,2 g, 11,5 mmol) y DMAP (1,40 g, 11,5 mmol) en DCM (80 ml) enfriado a 0 °C se le añadieron TEA (4,6 ml, 33,3 mmol) y una solución de p-Ts-Cl (2,2 g, 11,5 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a ta durante toda la noche después de lo cual se añadió agua. El sólido resultante se filtró para obtener el compuesto del título como sólido de color beis (4,19 g, 84 %).

EM (IEN, m/z): 435,2 [M+H⁺].

ER6. v) 6-[(S)-5-yodo metil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

50 Una suspensión del intermedio ER6. iv) (4,19 g, 9,64 mmol) y NaI (5,78 g, 38,57 mmol) en acetona (70 ml) se

sometió a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con agua/DCM. De esta manera el producto deseado precipita como un sólido de color rosa pálido (3,39 g, 90 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,54 (s, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,13 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,57 (m, 3 H), 3,43 (s, 2 H).

5 EM (IEN, m/z): 391,1 [M+H⁺].

ER6. vi) 6-((R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio *ER3. ii)* y del intermedio *ER6. v)* se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo (40 mg, 24 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,47 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,92 (m, 2 H), 4,76 (m, 1 H), 4,42 (m, 2 H), 4,03 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,89 (m, 5 H), 3,36 (s, 2 H), 3,06 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 1 H), 2,90 (dd, J = 12,9, 5,6 Hz, 1 H).

EM (IEN, m/z): 511,2 [M+H⁺].

15 **Ejemplo de referencia 7: (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona**

ER7. i) bencil éster de ácido [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-carbámico

De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il éster de ácido trifluorometanosulfónico (preparado de acuerdo con el procedimiento del documento WO 02/008224) y bencil éster de ácido acetidin-3-il-carbámico el intermedio deseado se aisló después de trituración con éter como un sólido incoloro (5,05 g, 71 %).

20 EM (IEN, m/z): 365,2 [M+H⁺].

ER7. ii) 1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamina

De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio *ER7. i)* el intermedio deseado se aisló como un sólido incoloro (1,55 g, 59 %).

EM (IEN, m/z): 231,6 [M+H⁺].

25 *ER7. iii) (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona*

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio *ER7. ii)* y del intermedio *ER4. iii)* se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (33 mg, 25 %).

EM (IEN, m/z): 438,3 [M+H⁺].

30 **Ejemplo de referencia 8: 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**

ER8. i) bencil éster de ácido [1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-il]-carbámico

De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 4-cloro-6-metoxi-quinazolina (comercial) y bencil éster de ácido acetidin-3-il-carbámico, el intermedio deseado se aisló como un sólido incoloro (0,62 g, 59 %).

EM (IEN, m/z): 365,2 [M+H⁺].

35 *ER8. ii) 1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamina*

De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio *ER8. i)* el intermedio deseado se aisló como un sólido incoloro (0,31 g, 82 %).

EM (IEN, m/z): 231,4 [M+H⁺].

40 *ER8. iii) 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona*

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio *ER8. ii)* y del intermedio *ER3. vi)*, se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (5 mg, 5 %).

EM (IEN, m/z): 476,9 [M+H⁺].

45 **Ejemplo 55: 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

ER9. i) (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

Una solución del intermedio *RE6. iii)* (2,77 g, 9,88 mmol) en DCM anhidro (100 ml) y DIPEA (4,7 ml, 28,2 mmol) se enfrió a 0 °C y se añadió Ms-Cl (1,07 ml, 13,8 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo de color amarillo se trituró con EA/DCM/éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,45

50

g, 69 %).

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

EM (IEN, m/z): 359,3 [M+H⁺].

- 5 **ER9. ii) 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio ER9. ii) y del intermedio ER9. i), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (10 mg, 10 %).

EM (IEN, m/z): 493,1 [M+H⁺].

- 10 **Ejemplo de referencia 10: (RS)-6-(5-{2-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

ER10. i) (RS)-6-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 15 Una solución de (RS)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (4 g, 20 mmol, preparado de acuerdo con *Heterocycles* (1987), 25(1), 329-32) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (4 g, 20 mmol) en EtOH/agua 9:1 (140 ml) se calentó a 80 °C durante 2 d. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proporcionar el intermedio del título como un aceite de color pardo (2,2 g, 29 %).

EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H⁺].

ER10. ii) (RS)-6-{5-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 20 De acuerdo con el procedimiento B el intermedio del título se obtuvo a partir del intermedio ER10. i) y se aisló como un sólido de color naranja (1,53 g, 65 %) después de CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4).

EM (IEN, m/z): 409,4 [M+H⁺].

ER10. iii) (RS)-6-[5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 25 Una solución del intermedio ER10. ii) (1,50 g, 3,67 mmol) en THF (10 ml) se trató con solución TBAF (1 M en THF, 1 equiv.). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h, después de lo cual se añadieron agua y EA. La fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de éter/EA para proporcionar el intermedio del título como un sólido de color beis (730 mg, 68 %).

EM (IEN, m/z): 295,1 [M+H⁺].

- 30 **ER10. iv) 2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster de ácido (RS)-metanosulfónico**

- 35 Una solución del intermedio ER10. iii) (700 mg, 2,34 mmol) en DCM anhidro (12 ml) y DIPEA (1,1 ml, 6,8 mmol) se enfrió a 0 °C y se añadió Ms-Cl (0,23 ml, 2,9 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo de color amarillo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proporcionar el intermedio del título como un castaño claro (795 mg, 90 %).

EM (IEN, m/z): 373,1 [M+H⁺].

ER10. v) (RS)-6-(5-{2-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 40 De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio ER7. ii) y del intermedio ER10. iv), se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (38 mg, 25 %).

EM (IEN, m/z): 507,1 [M+H⁺].

Ejemplo 3: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico ácido [(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida

- 45 De acuerdo con el procedimiento J y a partir del intermedio 1. ii) y del intermedio ER2. i) se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro pálido (8 mg, 9 %).

EM (IEN, m/z): 492,3 [M+H⁺].

Ejemplo 4: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico ácido [(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida

4. i) (R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamina

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de (R)-(+)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (comercial) en analogía con el Ejemplo 41 (etapas 1. i) y 1. ii)) como un sólido incoloro (627 mg, 54 % sobre dos etapas).
EM (IEN, m/z): 245,2 [M+H⁺].

4. ii) (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico ácido [(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida

10 El compuesto del título se obtuvo a partir de intermedio 1. i) y del intermedio ER2. i) siguiendo el procedimiento J y se aisló como una espuma incolora (20 mg, 34 %).
EM (IEN, m/z): 492,2 [M+H⁺].

Ejemplo 5: (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico ácido [(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida

5. i) ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio ER2. i) a partir del intermedio ER4. i). El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (1,01 g, 79 %).
EM (IEN, m/z): 240,3 [M+H⁺].

5. ii) (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico ácido [(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida

20 El compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 5. i) y del intermedio 4. i) siguiendo el procedimiento J, y se aisló como un sólido de color beis (41 mg, 67 %).
EM (IEN, m/z): 466,2 [M+H⁺].

Ejemplo 6: (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico ácido [(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida

25 El compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 5. i) y 1. ii), en analogía con el Ejemplo 3 como un sólido de color beis (34 mg, 55 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (m, 1 H), 8,07 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 11,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,04 (m, 3 H), 6,42 (m, 1 H), 4,95 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 4,25 (m, 3 H), 4,01 (m, 6 H), 2,33 (m, 1 H), 2,26 (m, 3 H), 2,09 (m, 1 H).

30 EM (IEN, m/z): 466,3 [M+H⁺].

Ejemplo 7: 6-((R)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

7. i) *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico

35 De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina y (S)-(-)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina se aisló el intermedio del título como un aceite de color amarillo (304 mg, 48 %).
EM (IEN, m/z): 363,1 [M+H⁺].

7. ii) (S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamina

40 De acuerdo con el procedimiento E y a partir del intermedio 7. i) se aisló el intermedio del título como un sólido de color amarillo pálido (176 mg, 81 %).
EM (IEN, m/z): 263,3 [M+H⁺].

7. iii) 6-((R)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

45 De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 7. ii) y del intermedio ER3. vi), se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (12 mg, 32 %).
EM (IEN, m/z): 509,1 [M+H⁺].

Ejemplo 8: 6-((R)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 7. ii) y del intermedio ER9. i), se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (71 mg, 54 %).

5 EM (IEN, m/z): 525,1 [M+H⁺].

Ejemplo 9: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 7. ii) y del intermedio ER5. i)), se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (3 mg, 10 %).

10 EM (IEN, m/z): 496,3 [M+H⁺].

Ejemplo 10: (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-(((S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 1. ii) y del intermedio ER4. ii), se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (15 mg, 29 %).

15 EM (IEN, m/z): 452,2 [M+H⁺].

Ejemplo 11: (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-(((R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 4. i) y del intermedio ER4. ii) siguiendo el procedimiento H, y se aisló como una espuma incolora (22 mg, 25 %).

20 EM (IEN, m/z): 452,3 [M+H⁺].

Ejemplo 12: 6-((R)-5-(((S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 1. ii) y del intermedio ER3. vi), se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (15 mg, 26 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,29 (a, s, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 4,51 (m, 2 H), 4,12 (dd, J = 11,4, 5,6 Hz, 1 H), 3,91 (m, 7 H), 3,72 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 3,00 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H).
EM (IEN, m/z): 491,0 [M+H⁺].

Ejemplo 13: 6-((R)-5-(((S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 1. ii) y del intermedio ER9. i), se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (19 mg, 19 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,18 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 4,10 (dd, J = 11,1, 5,3 Hz, 1 H), 3,91 (m, 7 H), 3,74 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 3,01 (m, 1 H), 2,16 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H).
EM (IEN, m/z): 506,9 [M+H⁺].

Ejemplo 14: 6-((R)-5-(((R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

El compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio ER9. i) y del intermedio 4. i) siguiendo el procedimiento H, y se aisló como un sólido de color amarillo pálido (18 mg, 30 %).

40 EM (IEN, m/z): 507,0 [M+H⁺].

Ejemplo 15: 6-((R)-5-(((R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

El compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio ER3. vi) y del intermedio 4. i) siguiendo el procedimiento H, y se aisló como un sólido de color amarillo pálido (20 mg, 35 %).

45 EM (IEN, m/z): 490,9 [M+H⁺].

Ejemplo 16: 6-[(R)-5-([(RS)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*16. i) terc-butil éster de ácido (RS)-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbámico*

De acuerdo con el procedimiento F y a partir de *terc*-butil éster de ácido (RS)-pirrolidin-3-ilmetil-carbámico (comercial) y 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina, se aisló el intermedio del título como un aceite de color amarillo (1,01 g, 45 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,37 (a, s, 1 H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 6,32 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 3,94 (m, 7 H), 3,78 (m, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 2,87 (m, 3 H), 2,42 (m, 1 H), 2,13 (m, 2 H), 1,71 (m, 1 H),

EM (IEN, m/z): 359,4 [M+H⁺].

16. ii) (RS)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-metilamina

De acuerdo con el procedimiento E y a partir del intermedio 16. i), se aisló el intermedio del título como un aceite de color ligeramente rojo (320 mg) y se envió directamente a la etapa siguiente sin mayor purificación.

16. iii) 6-[(R)-5-([(RS)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 16. ii) y del intermedio ER9. i), se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (47 mg, 46 %).

EM (IEN, m/z): 521,4 [M+H⁺].

Ejemplo 17: [(RS)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amida de ácido (S)-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento J y a partir del intermedio 16. ii) y del intermedio ER2. i), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro pálido (12 mg, 20 %).

EM (IEN, m/z): 506,3 [M+H⁺].

Ejemplo 18: [(RS)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amida de ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento J y a partir del intermedio 16. ii) y del intermedio 5. i), se aisló el compuesto del título como un sólido de color beis pálido (33 mg, 52 %).

EM (IEN, m/z): 480,4 [M+H⁺].

Ejemplo 19: [(R)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido (RS)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico*19. i) bencil éster de ácido (3-fluoro-4-metilfenil)-carbámico*

El compuesto del título se obtuvo a partir de Cbz-Cl (1,41 ml, 10 mmol) y 4-fluoro-3-metil-fenilamina (1,15 ml, 10 mmol) siguiendo el procedimiento C. El rendimiento fue del 94 % (sólido incoloro).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,42-7,20 (m, 6 H), 7,07 (m, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1 H), 6,63 (a, s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 2,21 (d, J = 2,1 Hz, 3 H).

19. ii) (R)-5-Aminometil-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-oxazolidin-2-ona

Se añadió LiOtBu (6,8 ml, 2,2 M) gota a gota a una solución de (R)-*terc*-butil 3-cloro-2-hidroxi-propilcarbamato (1,57 g, 7,5 mmol) y del intermedio 19. i) (1,30 g, 5 mmol) en DMF (10 ml) a ta. La mezcla es agitada a ta durante 2 d. La mezcla se repartió entre EA y agua. La fase orgánica se lavó con agua (5 x 50 ml) y solución salina, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (hex/EA 2:1, 1:1) para proporcionar un sólido de color amarillento (1,32 g) que se hizo reaccionar con la amina libre de acuerdo con el procedimiento E para proporcionar el intermedio del título como un sólido de color amarillento (0,80 g, 71 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,40-7,20 (m, 8 H), 4,66 (m, 1 H), 4,01 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,81 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,24 (d, J = 1,8 Hz, 3 H).

19. iii) terc-butil éster de ácido (RS)-3-([(R)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico

El intermedio del título se obtuvo a partir del intermedio 19. ii) y de ácido (RS)-1-Boc-pirrolidin-3-carboxílico (comercial), de acuerdo con el procedimiento J como un sólido de color rosa pálido (310 mg, 29 %).

EM (IEN, m/z): 422,4 [M+H⁺].

19. iv) [(R)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido (RS)-Pirrolidin-3-carboxílico

El intermedio del título se obtuvo a partir del intermedio 19. *iii*), de acuerdo con el procedimiento E como un sólido de color naranja (223 mg, 97 %).
EM (IEN, m/z): 322,3 [M+H⁺].

5 19. *v*) [(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido (*RS*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 19. *iv*) y 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina de acuerdo con el procedimiento F como un sólido de color pardo (46 mg, 31 %).
EM (IEN, m/z): 480,3 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 20: [(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido (*RS*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico**

20. *i*) (*S*)-5-azidometil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona

15 Una solución del intermedio ER5. *i*) (1,26 g, 3,8 mmol) en DMF (20 ml) se trató con NaN₃ (0,3 g, 1,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió y se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar la azida deseada como un sólido incoloro (0,95 g, 90 % de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 277,1 [M+H⁺].

20. *ii*) (*R*)-5-aminometil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona

20 Una solución del intermedio 20. *ii*) (0,95 g, 3,4 mmol) en EtOH/THF (1:1, 40 ml) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ (0,18 g, 0,1 equiv.) en 0,1 Mpa (1 bar) de H₂ durante 3 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar la amina deseada como un sólido incoloro (0,62 g, 72 % de rendimiento).
RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 6,5, 8,8 Hz, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 251,0 [M+H⁺].

25 20. *iii*) *terc-butil éster de ácido* (*RS*)-3-[[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico

30 El intermedio del título se obtuvo a partir de los intermedios 20. *ii*) y ácido (*RS*)-1-Boc-pirrolidin-3-carboxílico (comercial), de acuerdo con el procedimiento J como un sólido rosado (810 mg, 91 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,22 (m, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 4,24 (2, 4 H), 4,00 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,80-3,30 (m, 6 H), 2,87 (m, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,44 (m, 9 H).
EM (IEN, m/z): 448,5 [M+H⁺].

20. *iv*) [(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido (*RS*)-Pirrolidin-3-carboxílico

El intermedio del título se obtuvo a partir del intermedio 20. *iii*) de acuerdo con el procedimiento E como un sólido de color rosa pálido (580 mg, 93 %).
EM (IEN, m/z): 348,1 [M+H⁺].

35 20. *v*) [(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido (*RS*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 20. *iv*) y 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina de acuerdo con el procedimiento F como un sólido incoloro (55 mg, 38 %).
EM (IEN, m/z): 506,3 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 21: 6-((*RS*)-5-{2-[(*S*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 1. *ii*) y del intermedio ER10. *iv*), se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (25 mg, 17 %).
EM (IEN, m/z): 521,4 [M+H⁺].

45 **Ejemplo 22: 6-((*RS*)-5-{2-[(*R*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 4. *i*) y del intermedio ER10. *iv*), se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (9 mg, 6 %).
EM (IEN, m/z): 521,4 [M+H⁺].

50 **Ejemplo 23: (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(((*S*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il)-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona**

De acuerdo con el procedimiento M y a partir del compuesto 1. *iii*), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (4 mg, 48 %).

EM (IEN, m/z): 492,1 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 24: 6-[(R)-5-({[(RS)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

De acuerdo con el procedimiento M y a partir del compuesto 16. *iii*), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (7 mg, 85 %).

EM (IEN, m/z): 535,6 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 25: 6-[(R)-5-({[(RS)-3-hidroxi-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

25. *i*) *terc*-butil éster de ácido (RS)-3-(bencilamino-metil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

Se añadió bencil amina (1,7 ml, 1,1 equiv.) a una solución de *terc*-butil éster de ácido *rac*-1-oxa-5-aza-espiro[1,4]heptan-5-carboxílico (comercial, 2,80 g, 14,05 mmol) en MeOH (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por CC (DCM-MeOH-NH₄OH 1000:50:4) para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro (4,29 g, 100 %).

EM (IEN, m/z): 307,5 [M+H⁺].

25. *ii*) (RS)-3-(bencilamino-metil)-pirrolidin-3-ol

De acuerdo con el procedimiento E y a partir del intermedio 25. *i*), se aisló el compuesto del título como aceite de color amarillo (2,91 g, 79 %).

20 EM (IEN, m/z): 207,1 [M+H⁺].

25. *iii*) (RS)-3-(bencilamino-metil)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ol

De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (comercial) y del intermedio 25. *ii*), el intermedio deseado se aisló como un aceite de color pardo (1,14 g, 64 %).

EM (IEN, m/z): 365,1 [M+H⁺].

25 25. *iv*) (RS)-3-Aminometil-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ol

Una solución del intermedio 25. *iii*) (370 mg, 1,02 mmol) en MeOH (10 ml) y AcOH (0,06 ml, 1 equiv.) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ (80 mg) durante 2 d. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró. Se añadió NH₄OH y la mezcla se extrajo con DCM-MeOH 9:1 (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:100:8) para proporcionar el intermedio del título como sólido de color blanquecino (136 mg, 49 %).

EM (IEN, m/z): 275,4 [M+H⁺].

25. *v*) 6-[(R)-5-({[(RS)-3-hidroxi-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

35 De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 25. *iv*) y del intermedio ER6. *v*), se aisló el compuesto del título como sólido de color blanquecino (3 mg, 2 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,76 (s, 1 H), 8,12 (m, 1 H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 3,95 (m, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 3,37 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 3,04 (m, 4 H), 2,10 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H).

40 EM (IEN, m/z): 537,3 [M+H⁺].

Ejemplo 26: 6-((S)-5-(((R)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y comenzando con el intermedio 7. ii) y la antípoda enantiomérica del intermedio ER6. v) se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (59 mg, 42 %).

5 EM (IEN, m/z): 521,0 [M+H⁺].

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

27. i) [(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-metilamina

10 Partiendo del éster *tert*-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-ilmetil-carbámico (comercial) y éster 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilico del ácido trifluorometanosulfónico (documento WO 2002/008224) se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento F seguido por el procedimiento E y se aisló como un aceite de color amarillo (399 mg, 32 % en dos etapas).

EM (IEN, m/z): 251,5 [M+H⁺].

27. ii) 6-[(R)-5-(((R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

15 De acuerdo con el procedimiento H y partiendo del intermedio 27. i) y el intermedio ER3. vi) se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (50 mg, 26 %).

EM (IEN, m/z): 501,4 [M+H⁺].

Ejemplo 28: 6-[(R)-5-(((S)-1-(6-metoxi-1-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20 De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de la antípoda enantiomérica del intermedio 27. i) y el intermedio ER3. vi) se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (41 mg, 21 %).

EM (IEN, m/z): 501,4 [M+H⁺].

Ejemplo 29: (R)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona

25 29. i) (S)-5-hidroximetil-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona

Partiendo del éster bencílico del ácido (4-metoxi-fenil)-carbámico (preparado a partir de 4-metoxi-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) y butirato de (S)-glicidilo y siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del intermedio ER1. iii), se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color gris (469 mg, 54 %).

EM (IEN, m/z): 221,2 [M+H⁺].

30 **29. ii) Ester (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metanosulfónico**

Una solución del intermedio 29. i) (460 mg, 1,06 mmol) en 8 ml de DCM anhidro y DIPEA (1,42 ml, 1,47 mmol) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota Ms-Cl (1,18 ml, 1,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo de color amarillo se trituró con EA/éter para proporcionar el intermedio del título como un sólido de color gris (426 mg, 69 %).

35 EM (IEN, m/z): 301,8 [M+H⁺].

29. iii) (R)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de 29. ii) y el intermedio 7. ii) se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (56 mg, 42 %).

EM (IEN, m/z): 461,1 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 30: (R)-3-(4-metoxi-fenil)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona**

30. i) Ester (S)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metanosulfónico

45 De acuerdo con la preparación del intermedio 29. ii) y partiendo de la secuencia de síntesis con éster bencílico del ácido (4-etoxi-fenil)-carbámico (preparado a partir de 4-etoxi-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) se obtuvo el intermedio del título como un sólido de color gris (489 mg, 78 %).

EM (IEN, m/z): 311,0 [M+H⁺].

30. ii) (R)-3-(4-etoxi-fenil)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de 30. i) y el intermedio 7. ii) se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (62 mg, 45 %).

50 EM (IEN, m/z): 481,3 [M+H⁺].

Ejemplo 31: (R)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-{{(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino}-metil}-oxazolidin-2-ona

31. i) Ester (S)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metanosulfónico

- 5 De acuerdo con la preparación del intermedio 29. ii) y partiendo de la secuencia de síntesis con el éster bencílico del ácido (4-difluorometoxi-fenil)-carbámico (preparado a partir de 4-difluorometoxi-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) se obtuvo el intermedio del título como un sólido de color amarillo (293 mg, 68 %).
EM (IEN, m/z): 338,3 [M+H⁺].

31. ii) (R)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-{{(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino}-metil}-oxazolidin-2-ona

- 10 De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de 31. i) y del intermedio 7. ii) se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (23 mg, 16 %).
EM (IEN, m/z): 504,4 [M+H⁺].

Ejemplo 32: 6-(R)-5-{{(S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 15 32. i) (S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamina

Partiendo del éster *terc*-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (comercial) y 4-bromo-6-metoxi-quinolina (comercial) se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento F siguiendo por el procedimiento E y se aisló como un de color pardo (801 mg, 78 % en dos etapas).
EM (IEN, m/z): 241,4 [M+H⁺].

- 20 32. ii) 6-((R)-5-{{(S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento 1 y partiendo del intermedio 32. i) y del intermedio ER6. v), se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo oscuro (36 mg, 22 %).
EM (IEN, m/z): 501,0 [M+H⁺].

- 25 **Ejemplo 33: 6-[(R)-5-{{(S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil}-amino}-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

33. i) [(S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-il]-metilamina

- 30 Partiendo del éster *terc*-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-ilmetil-carbámico (comercial) y 4-bromo-6-metoxi-quinolina (comercial) se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento F seguido por el procedimiento E y se aisló como un sólido de color amarillo (730 mg, 69 %, en dos etapas).
EM (IEN, m/z): 258,4 [M+H⁺].

33. ii) 6-[(R)-5-{{(S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil}-amino}-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 35 De acuerdo con el procedimiento 1 y comenzando a partir del intermedio 33. i) y del intermedio ER6. v) se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo oscuro (7 mg, 12 %).
EM (IEN, m/z): 520,4 [M+H⁺].
menos sólido (22 mg, 18 %).
EM (IEN, m/z): 472,4 [M+H⁺].

Ejemplo 34: 6-((R)-5-((R)-1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

34. i) (R)-1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamina

5 Partiendo de 4-bromo-6-fluoroquinolina (comercial) y el éster *terc*-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (comercial) se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento F seguido por el procedimiento E y se aisló como un sólido de color amarillo (212 mg, 43 % en dos etapas).
EM (IEN, m/z): 232,4 [M+H⁺].

34. ii) 6-((R)-5-((R)-1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

10 De acuerdo con el procedimiento I y partiendo del intermedio 34. i) y del intermedio ER6. v) se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo (2 mg, 1 %)

EM (IEN, m/z): 494,1 [M+H⁺].

Ejemplo 35: 4-((R)-3-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo

35. i) 4-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo

15 Partiendo de 4-bromo-6-cianoquinolina (comercial) y éster *terc*-butílico de ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (comercial) se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento F seguido por el procedimiento E y se aisló como un sólido de color amarillo (330 mg, 65 % en dos etapas).
EM (IEN, m/z): 239,1 [M+H⁺].

20 35. ii) 4-((R)-3-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo

De acuerdo con el procedimiento I y partiendo del intermedio 35. i) y el intermedio ER6. v) se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo (21 mg, 12 %)

EM (IEN, m/z): 501,3 [M+H⁺].

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Ensayos in vitro

Procedimientos experimentales

30 Estos ensayos se llevan a cabo siguiendo la descripción presentada en "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 4th ed.; Approved standard: NCCLS Document M7-A4; National Committee for Clinical Laboratory Standards: Villanova, PA, USA, 1997". Las concentraciones mínimas inhibitorias (MICs; mg/l) se determinan en medio ajustado de cationes de Mueller-Hinton mediante un procedimiento de microdilución siguiendo las pautas de NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility). El pH del medio de ensayo es de 7,2-7,3.

Resultados:

Todos los compuestos de los Ejemplos se probaron contra varias bacterias Gram positivas y Gram negativas.

35 Los resultados de los ensayos antibacteriales se presentan en la tabla a continuación (MIC en mg/l).

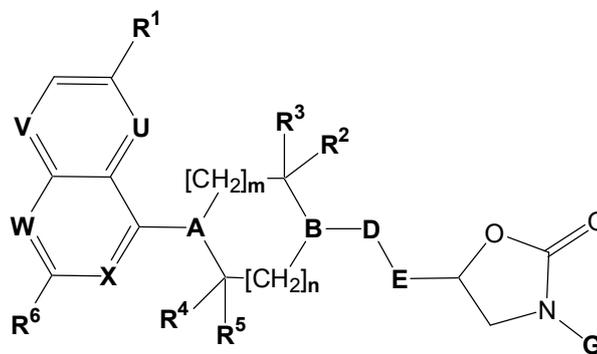
Compuesto del Ejemplo	S aureus	Compuesto del Ejemplo	S aureus	Compuesto del Ejemplo	S aureus
	A798		A798		A798
1	<= 0,031	2	<= 0,031	3	<= 0,031
4	<= 0,031	5	<= 0,031	6	0,25
7	<= 0,031	8	<= 0,031	9	<= 0,031
10	0,063	11	0,063	12	<= 0,031
13	<= 0,031	14	<= 0,031	15	<= 0,031
16	<= 0,031	17	0,125	18	<= 0,031
19	<= 0,031	20	0,25	21	<= 0,031

(continuación)

Compuesto del Ejemplo	S aureus	Compuesto del Ejemplo	S aureus	Compuesto del Ejemplo	S aureus
22	<= 0,031	23	<= 0,031	24	<= 0,031
25	0,063	26	<= 0,031	27	<= 0,031
28	<= 0,031	29	0,5	30	0,25
31	0,063	32	<= 0,031	33	<= 0,031
34	0,125	35	0,063		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I_N),



(I_N)

5 en la que

R¹ representa hidrógeno, alcoxi, halógeno o ciano;
 uno o dos de **U**, **V**, **W**, y **X** representa(n) N y los restantes cada uno representa CH, o, en el caso de X,
 representa CR^a;

R^a representa hidrógeno o halógeno;

10 **R⁶** representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

A representa N;

▪ **B** representa CH; **D** representa NR^c; **E** representa CH₂, CO o CH₂CH₂; **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa
 H y **R^c** representa H o alquilo (C₁-C₄); **m** representa el número entero 1, y **n** representa el número entero 0; o

15 ▪ **B** representa CH; **D** representa *-CH(R^d)-N(R^e)- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B; **E**
 representa CH₂ o CO; **R^d**, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H y **R^e** representa H o alquilo (C₁-C₄); **m**
 representa el número entero 1, y **n** representa el número entero 0; o

▪ **B** representa CH, **D** representa *-CONH- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B, **E**
 representa CH₂, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H, **m** representa el número entero 1, y **n** representa el
 número entero 0; o

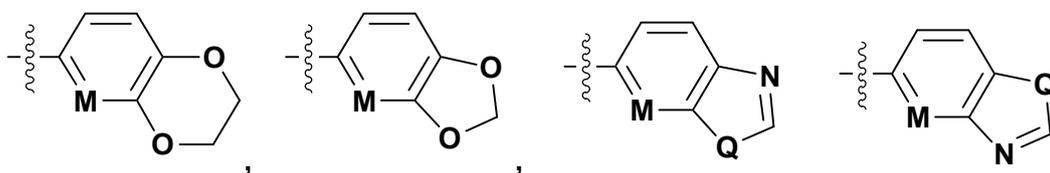
20 ▪ **B** representa C(OH), **D** representa *-CH₂-NH- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B, **E**
 representa CH₂, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H, **m** representa el número entero 1, y **n** representa el
 número entero 0; o

G representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las
 25 posiciones 3 y 4, en la que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en
 alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -NR^{N1}R^{N2}; o

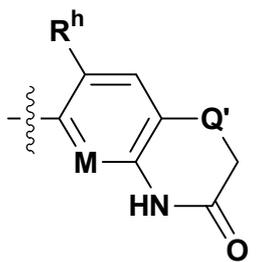
G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en la que el sustituyente se selecciona a
 partir del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo; o

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

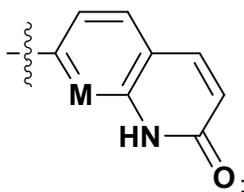
G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



30



y



en la que

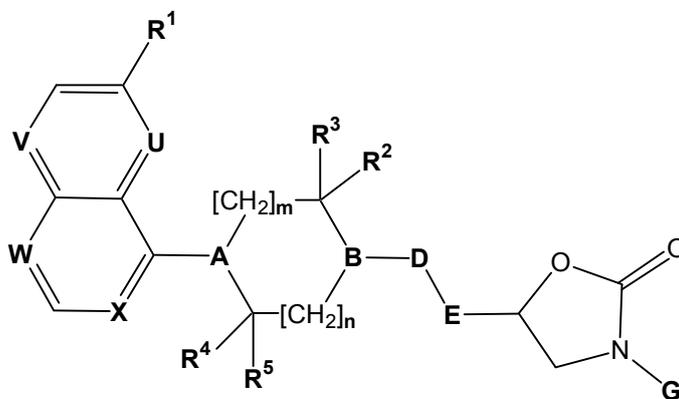
R^h representa hidrógeno o flúor;

M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S; y

5 **R^{N1}** y **R^{N2}** representan de manera independiente alquilo (C₁-C₄), o junto con el nitrógeno que los porta forman un anillo pirrolidina;

o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (I_N) de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula (I_{N-P1}),



(I_{N-P1})

10

en la que

R¹ representa alcoxi, halógeno o ciano;

uno o dos de **U**, **V**, **W** y **X** representa(n) N y los restantes cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a;

15 **R^a** representa hidrógeno o halógeno;

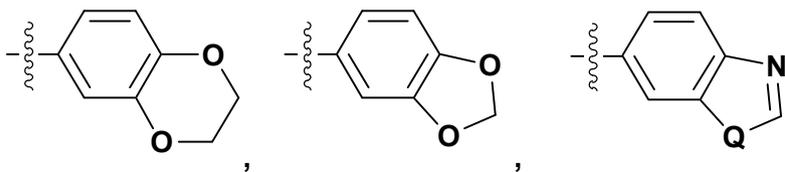
A representa N;

B representa CH, **D** representa NH, **E** representa CH₂, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H, **m** representa el número entero 1 y **n** representa el número entero 0;

20 **G** representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en la que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -NR^{N1}R^{N2}; o

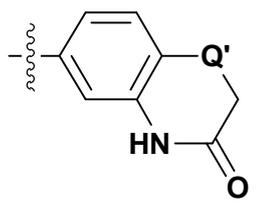
G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en la que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄)lquilo y fluoroalquilo; o

G representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:



25

y



en las que

Q y **Q'** representan de manera independiente O o S; y
R^{N1} y **R^{N2}** representan de manera independiente alquilo (C₁-C₄), o junto con el nitrógeno que los porta
 5 forman un anillo pirrolidina;

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (I_N) de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre:

- 10 (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[**(S)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidm-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
 (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[**(R)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidm-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
 [[**(S)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
 15 [[**(R)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
 [[**(R)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
 20 [[**(S)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
 6-((**R**)-5-[[**(S)**-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 6-((**R**)-5-[[**(S)**-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 25 (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[**(S)**-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
 (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[[**(S)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
 (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[[**(R)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
 30 6-((**R**)-5-[[**(S)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 6-((**R**)-5-[[**(S)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 6-((**R**)-5-[[**(R)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 35 6-((**R**)-5-[[**(R)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 6-[[**(R)**-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
 40 [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amida del ácido (S)-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidina-5-carboxílico;
 [[**(R)**-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida del ácido 1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidina-3-carboxílico;
 45 [[**(R)**-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida del ácido 1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidina-3-carboxílico;
 6-(5-{2-[[**(S)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 50 6-(5-{2-[[**(R)**-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-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-(((5')-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il)-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona;
 6-[[**(R)**-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-metil-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 55 6-[[**(R)**-5-[[3-hidroxi-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

- 6-((S)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-(((R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftyndin-4-il)-pirrolidm-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidm-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 6-((R)-5-(((S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- (R)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-etoxi-fenil)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 10 (R)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-(((S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-(((S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-(((S)-1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4Hbenzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 15 6-((R)-5-(((R)-1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona; y
- 4-((R)-3-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-pirrolidin-1-il)-quinolina-6-carbonitrilo;
- 20

o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (I_N) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
5. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I_N) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 25 6. Un compuesto de fórmula (I_N) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.