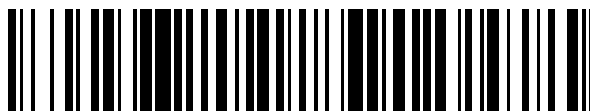


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 091**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2009 PCT/IB2009/054433**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO10041218**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009 E 09740971 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2344485**

54 Título: **Antibióticos de oxazolidinilo**

30 Prioridad:

**10.10.2008 WO PCT/IB2008/054175**

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

**01.08.2017**

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)  
Hegenheimermattweg 91  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 628 091 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 oxazolidinilo

La presente invención se refiere a nuevos compuestos antibióticos de oxazolidinilo, una composición antibacteriana farmacéutica que los contiene y al uso de estos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas). Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles efectivos contra una diversidad de patógenos humanos y veterinarios que incluyen entre otros, bacterias y micobacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram-positivas y Gram-negativas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva en microorganismos para producir mecanismos resistentes genéticamente basados. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerban el problema del desarrollo de resistencia por la creación de situaciones de crecimiento lento para microbios patógenicos, por ejemplo, en articulaciones artificiales, y soportando reservorios de hospedadores de acción prolongada, por ejemplo, en pacientes inmuno-comprometidos.

En el ámbito hospitalario, un número aumentado de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*, principales fuentes de infección, se están volviendo resistentes a múltiples fármacos y por lo tanto difíciles si no imposibles de tratar:

- *S. aureus* es resistente a  $\beta$ -lactamas, quinolonas y ahora incluso a vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está volviendo resistente a penicilina o antibióticos de quinolina e incluso a nuevos macrólidos;
- Los Enterococos son resistentes a quinolona y vancomicina y antibióticos  $\beta$ -lactamas son ineficientes contra estas cepas;
- *Enterobacteriaceae* son resistentes a cefalosporina y quinolona;
- *P. aeruginosa* son resistentes a  $\beta$ -lactama y quinolona.

Además, la incidencia de cepas Gram-positivas resistentes a múltiples fármacos tales como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, se aumenta constantemente y nuevos organismos que emergen como *Acinetobacter spp.* o *Clostridium difficile*, que se han seleccionado durante terapia con los antibióticos actualmente usados, se están convirtiendo en un problema real en el ámbito hospitalario. Por lo tanto, existe una alta necesidad médica para nuevos agentes antibacterianos los cuales superan los bacilos Gram-negativos resistentes a múltiples fármacos tal como *A. baumannii*, especies de *E. coli* y *Klebsiella* que producen ESBL y *Pseudomonas aeruginosa* (Clinical Infectious Diseases (2006), 42, 657-68).

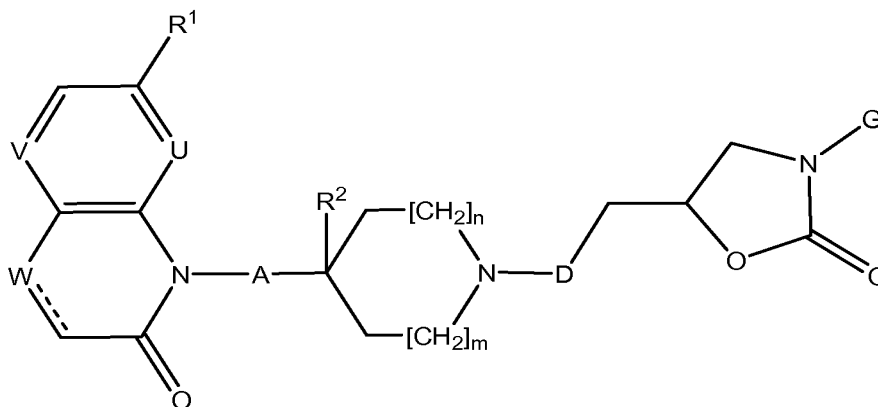
Además, los microorganismos que son causantes de infecciones persistentes son cada vez más reconocidos como agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas graves como úlceras peptídicas o enfermedades cardíacas.

Los compuestos antibióticos naftiridin-2-ona y quinolin-2-ona ya se han descrito en los documentos WO 2006/134378, WO 2006/137485, WO 2007/138974, WO 2008/006648, WO 2008/009700, WO 2008/071961, WO 2008/071964 y WO 2008/071981. Los compuestos antibióticos de quinolina, naftiridina o quinoxalín espirooxazolidinona se han descrito además en los documentos WO 2008/026172 y US 2004/0077656.

Los presentes solicitantes han descubierto ahora una nueva familia de compuestos antibióticos de oxazolidinilo que corresponde a la fórmula I descrita en lo sucesivo en el presente documento.

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

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



I

en la que

R<sup>1</sup> representa alcoxi (de forma señalada metoxi) o halógeno (de forma señalada F);

U y V cada uno independientemente representa CH o N;

"----" es un enlace o está ausente;

5 W representa CH o N o, cuando "----" está ausente, W representa CH<sub>2</sub> o NH,  
con la condición que U, V y W no todos representen N;

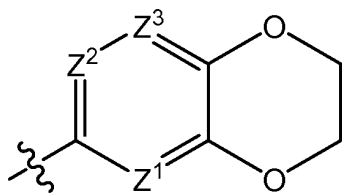
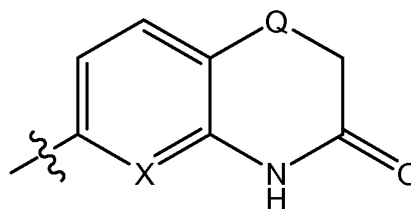
A representa un enlace o CH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> representa H o, siempre que A sea CH<sub>2</sub>, puede representar también OH;

10 m y n cada uno independientemente representa 0 o 1;

D representa CH<sub>2</sub> o un enlace;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez o dos veces en las posiciones meta y/o para por  
sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno (de forma señalada F), por lo que un  
sustituyente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) es preferentemente un alcoxi de cadena lineal (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y en posición para, o G es  
uno de los grupos G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup>

G<sup>1</sup>G<sup>2</sup>

15

en las que

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> cada uno representa CH, o Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> cada uno representa CH y Z<sup>3</sup> representa N, o Z<sup>1</sup> representa

CH, Z<sup>2</sup> representa N y Z<sup>3</sup> representa CH o N, o Z<sup>1</sup> representa N y Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> cada uno representa CH; y

20

X representa N o CH y Q representa O u S;

entendiéndose que si m y n cada uno representa 0, entonces A representa CH<sub>2</sub>;

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

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de  
acuerdo con la invención y se pretenden aplicar uniformemente a través de la memoria descriptiva y las  
reivindicaciones, a menos que se expresamente se establezca de otro modo una definición que proporciona una  
definición más amplia o más estrecha:

25

❖ El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o  
ramificada saturado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de  
grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El término  
"alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que  
30 contiene 1 a x átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos son metilo y etilo. El grupo alquilo más  
preferido es metilo.

30

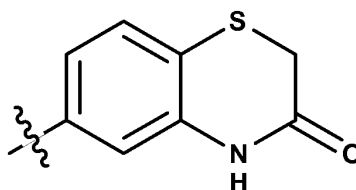
❖ El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o  
ramificado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alcoxi (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (siendo x e y cada  
uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente, que contiene x a y átomos  
de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que contiene de uno a tres átomos de carbono. Los  
ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefieren metoxi  
y etoxi.

35

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

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

40



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

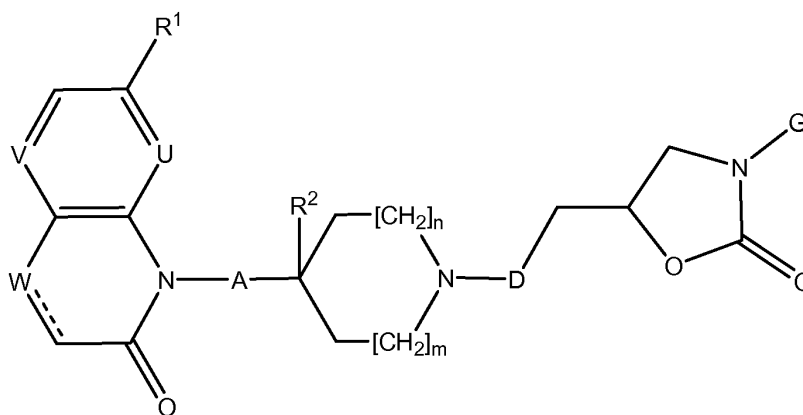
La presente invención también incluye compuestos de fórmula I, isotópicamente marcados, especialmente marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio), estos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula I excepto que uno o más átomos cada uno se ha reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica habitualmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos de fórmula I isotópicamente marcados, especialmente marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio) y las sales de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención. Las sustituciones de hidrógeno con el isótopo más pesado  $^2\text{H}$  (deuterio) puede conducir a una estabilidad metabólica mayor, resultando, por ejemplo en vida media *in vivo* incrementada o reduce los requerimientos de dosificación, o puede conducir a reducir la inhibición de enzimas del citocromo P450, resultando por ejemplo, en un perfil de seguridad mejorado. En una variante de la invención, los compuestos de fórmula I están isotópicamente marcados, o están marcados únicamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-variante, los compuestos de fórmula I no están isotópicamente marcados del todo. Los compuestos de fórmula I isotópicamente marcados pueden prepararse en analogía a los procedimientos descritos en lo sucesivo en el presente documento, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos adecuados o materiales de partida.

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

Además, la frase "temperatura ambiente" como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de 25 °C.

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

ii) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>

I<sub>CE</sub>

en la que

R<sup>1</sup> representa alcoxi (de forma señalada metoxi);

V representa CH;

U y W cada uno representa CH y "----" es un enlace, o U representa CH, W representa N y "----" es un enlace, o

U y W cada uno representa N y "----" es un enlace, o U representa CH, W representa CH<sub>2</sub> y "----" está ausente;

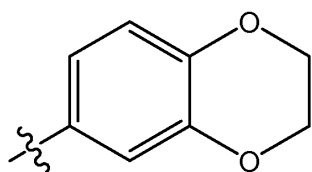
A representa un enlace o CH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> representa H o, siempre que A es CH<sub>2</sub>, puede también representar OH;

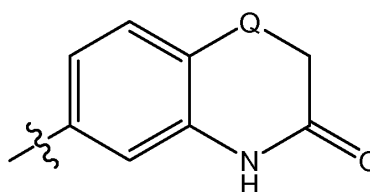
m y n representa cada uno independientemente 0 o 1;

D representa CH<sub>2</sub> o un enlace;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez en una posición meta y una vez en la posición para por sustituyentes seleccionados de alquilo (de forma señalada metilo) y halógeno (de forma señalada F), o G es uno de los grupos G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup>



G<sup>1</sup>,



G<sup>2</sup>,

en las que Q representa O u S;  
entendiéndose que si m y n cada uno representa 0, entonces A representa CH<sub>2</sub>;  
y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>.

- 5      iii) De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) o ii) anteriores pueden ser de tal manera que R<sup>1</sup> es alcoxi o flúor (y preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en particular metoxi o etoxi, especialmente metoxi).
- iv) Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii) o iii) anteriores en la que "----" es un enlace.
- 10     v) De acuerdo con una sub-realización de la realización iv), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización iv) anterior pueden ser de tal manera que W sea CH.
- vi) De acuerdo con otra sub-realización de la realización iv), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización iv) anterior pueden ser de tal manera que W sea N.
- 15     vii) Aún otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii) o iii) anteriores en la que "----" está ausente.
- viii) De acuerdo con una sub-realización de la realización vii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización vii) anterior serán de tal manera que W sea CH<sub>2</sub>.
- ix) De acuerdo con otra sub-realización de la realización vii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización vii) anterior pueden ser de tal manera que W sea NH.
- 20     x) Una variante principal de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a ix) en la que V es CH.
- xi) De acuerdo con una sub-variante de la variante principal x), los compuestos de fórmula I como se definen en la variante principal x) anterior serán de tal manera que U sea CH.
- 25     xii) De acuerdo con otra sub-variante de la variante principal x), los compuestos de fórmula I como se definen en la variante principal x) anterior serán de tal manera que U sea N.
- xiii) Otra variante principal de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a ix) en la que V es N.
- xiv) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) a xiii) anterior en la que A representa un enlace.
- 30     xv) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en realización xiv) anterior serán de tal manera que m y n cada uno represente 1.
- xvi) Aún una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) a xiii) anterior en la que A representa CH<sub>2</sub>.
- 35     xvii) De acuerdo con una sub-realización de la realización xvi), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xvi) anterior pueden ser de tal manera que m y n cada uno represente 0.
- xviii) De acuerdo con otra sub-realización de la realización xvi), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xvi) anterior pueden ser de tal manera que uno de m y n represente 0 y el otro represente 1.
- xix) De acuerdo con aún otra sub-realización de la realización xvi), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xvi) anterior pueden ser de tal manera que m y n cada uno represente 1.
- 40     xx) Una variante principal de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones xvi) a xix) anterior en la que R<sup>2</sup> representa H.
- xxi) Otra variante principal de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en

una de las realizaciones xvi) a xix) anterior en la que R<sup>2</sup> representa OH.

xxii) Aún otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) a xxi) anterior en la que D representa CH<sub>2</sub>.

5 xxiii) Aún otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) a xxi) anterior en la que D representa un enlace.

xxiv) Una realización principal de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xxiii) anterior en la que G representa un grupo de fórmula G<sup>1</sup>, o, en las realizaciones que se refieren a la realización ii), el grupo G<sup>1</sup>.

10 xxv) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxiv) anterior serán de tal manera que cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup>, si están presentes, represente CH (esto es, G representa 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il).

xxvi) Otra realización principal de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xxiii) anterior en la que G representa un grupo de fórmula G<sup>2</sup>, o, en las realizaciones que se refieren a la realización ii), el grupo G<sup>2</sup>.

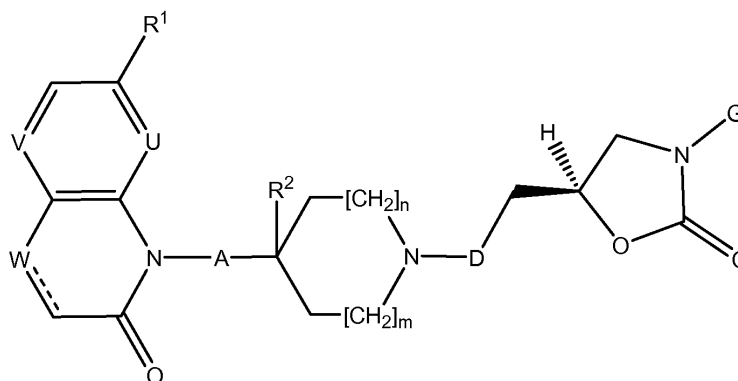
15 xxvii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxvi) anterior pueden ser de tal manera que X, si está presente, representa CH (esto es, G representa 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il).

20 xxviii) Aún otra realización principal de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xxiii) anteriores en la que G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y un halógeno (de forma señalada F), por lo que un sustituyente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), si está presente, es preferentemente un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) de cadena lineal y en posición para, o bien, en las realizaciones que se refieren a la realización ii), en la que G representa un grupo fenilo, que está sustituido una vez en una posición meta y una vez en la posición para con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y un halógeno (de forma señalada F).

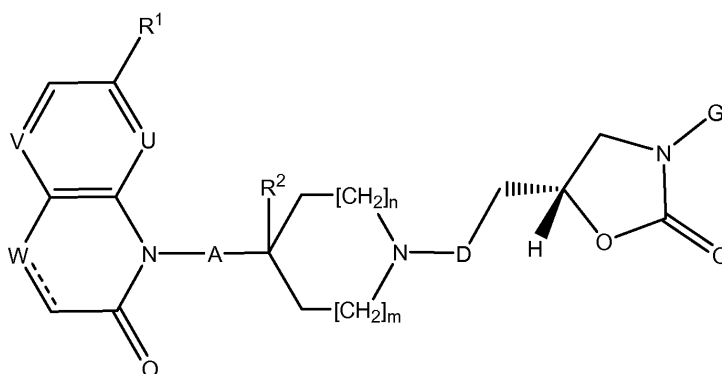
30 xxix) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxviii) anterior serán de tal forma que G representa un grupo fenilo, que está sustituido una vez o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para con sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, metoxi, etoxi y halógeno (de forma señalada F), por lo que un sustituyente metoxi o etoxi, si está presente, está en posición para, o bien, en las realizaciones que se refieren a la realización ii), de tal manera que G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez en una posición meta y una vez en la posición para con sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y flúor.

xxx) En particular, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxviii) anterior serán de forma que G represente 3-fluoro-4-metil-fenilo.

35 xxxi) De acuerdo con una variante particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definen en las realizaciones i) a xxx) anteriores pueden ser de forma que su estereoquímica es como se dibuja a continuación



40 xxxii) De acuerdo con otra variante particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definen en las realizaciones i) a xxx) anteriores pueden ser de forma que su estereoquímica es como se dibuja a continuación



xxxiii) Particularmente se prefieren los siguientes compuestos de fórmula I, como se definen en la realización i) o ii):

- 5 - 6-*[(R)*-5-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-*[(R)*-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 1-{1-*[(R)*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-azetidín-3-ilmetil}-7-metoxi-1*H*-quinolín-2-ona;
- 10 - 6-*[(R)*-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-*[(R)*-5-[2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-azetidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 15 - 6-*[(R)*-5-[2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-*[(R)*-5-[4-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-piperidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 1-{1-*[(R)*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-ilmetil}-7-metoxi-1*H*-quinolín-2-ona;
- 20 - 1-{1-*[(R)*-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-ilmetil}-7-metoxi-1*H*-quinolín-2-ona;
- 6-*[(R)*-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-*[(S)*-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 25 - 6-*[(R)*-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]oxazín-3-ona;
- 6-*[(R)*-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]oxazín-3-ona;
- 1-{1-*[(R)*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-azetidín-3-ilmetil}-7-metoxi-1*H*-quinoxalín-2-ona;
- 30 - 6-metoxi-4-{1-*[(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il}-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 6-metoxi-4-{1-*[(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-6-il)-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il}-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 35 - 6-*[(R)*-5-*[(R)*-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-*[(R)*-5-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 40 - 6-*[(S)*-5-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-*[(S)*-5-[2-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-pirrolidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-*[(R)*-5-[2-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolín-1-ilmetil)-pirrolidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 45 - 4-{1-*[(R)*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il}-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 6-metoxi-4-{1-[2-*[(S)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-il]-etil]-piperidín-4-il}-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 4-{1-*[(R)*-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il}-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 50 - 6-metoxi-4-{1-[2-*[(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-il]-etil]-piperidín-4-il}-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;

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

xxxiv) Un objetivo adicional de la presente invención se refiere de esta manera a los siguientes compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) o ii):

- 5 - 6-((*R*)-5-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 1-{1-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-azetidín-3-ilmetil}-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona;
- 10 - 6-((*R*)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 15 - 6-((*R*)-5-[4-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-piperidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 1-{1-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-ilmetil}-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona;
- 20 - 1-{1-[(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-ilmetil}-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona;
- 6-((*R*)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*S*)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 25 - 6-((*R*)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazín-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazín-3-ona;
- 1-{1-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-azetidín-3-ilmetil}-7-metoxi-1*H*-quinoxalín-2-ona;
- 30 - 6-metoxi-4-{1-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il}-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 6-metoxi-4-{1-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-6-il)-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il}-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 35 - 6-((*R*)-5-[(*R*)-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[(*R*)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[(*S*)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 40 - 6-((*S*)-5-[(*R*)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*S*)-5-[(*S*)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 45 - 6-((*S*)-5-[2-[(*R*)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*S*)-5-[2-[(*S*)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[2-[(*R*)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 6-((*R*)-5-[2-[(*S*)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;
- 50 - 4-{1-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il}-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 55 - 6-metoxi-4-(1-[2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-il]-etil]-piperidín-4-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 4-{1-[(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il}-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;
- 60 - 6-metoxi-4-(1-[2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-il]-etil]-piperidín-4-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazín-3-ona;

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

xxxv) La invención en particular se refiere a los grupos de compuestos de fórmula I seleccionados de los compuestos listados en la realización xxxiii), estos grupos de compuestos además corresponden a una de las



realizaciones iii) a xxxii), así como a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de estos compuestos.

xxxvi) La invención también se refiere a los grupos de compuestos de fórmula I seleccionados de los compuestos listados en la realización xxxiv), estos grupos de compuestos además corresponden a una de las realizaciones iii) a xxxii), así como también las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de estos compuestos.

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

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

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

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

La presente lista de patógenos ha de interpretarse solamente como ejemplos y de ninguna forma como limitantes.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, es decir, de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxxvi) anteriores, o las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento (y de forma señalada para el tratamiento) de una infección bacteriana.

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

bacteriana. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxxvi), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento (y de forma señalada para el tratamiento) de una infección bacteriana.

5 En consecuencia, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xcv), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento (y de forma señalada para el tratamiento) de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones del tejido blando y piel (si son complicadas o sin complicación), neumonía (que incluye neumonía adquirida en hospital), bacteremia, endocarditis, infecciones intraabdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones de *Clostridium*  
10 *difficile*, infecciones del tracto urinario, infecciones sexualmente transmitidas, infecciones por cuerpos extraños, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones tóxicas, infecciones oftalmológicas, tuberculosis y enfermedades tropicales (por ejemplo, malaria), y de forma señalada para la prevención o tratamiento (especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones del tejido blando y piel (si son complicadas o sin complicaciones), neumonía  
15 (que incluyen neumonía adquirida en hospital) y bacteremia.

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

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

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I en este contexto (y de forma señalada en las realizaciones anteriormente presentadas) ha de entenderse como referencia también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

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

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

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

Otro aspecto de la invención concierne un procedimiento para la prevención o el tratamiento (y de forma señalada para el tratamiento) de una infección bacteriana en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxxvi) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Además, cualquiera de las referencias y (sub)-realizaciones indicadas para los compuestos de fórmula I (ya sea para los mismos compuestos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos o sales de los mismos, usos de los compuestos o sales de los mismos, etc.) se aplica cambiando lo que haya que cambiar a compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>.

45 Adicionalmente, los compuestos de fórmula I también pueden usarse para propósitos de limpieza, por ejemplo, para retirar microbios y bacterias patogénicas de instrumentos quirúrgicos o para hacer una habitación o un área aséptica. Para estos propósitos, los compuestos de fórmula I pueden ser contenidos en una solución o una formulación de pulverizado.

Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos descritos en lo sucesivo en el presente documento.

## 50 **PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I**

### Abreviaturas:

Se usan las siguientes abreviaturas a través de toda la memoria descriptiva y los ejemplos:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético

	AD-mezcla $\alpha$	1,4-bis(dihidroquinin)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$ , $K_2CO_3$ y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
	AD-mezcla $\beta$	1,4-bis(dihidroquinidin)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$ , $K_2CO_3$ y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
	ac.	acuoso
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
5	Bs	4-bromofenilsulfonilo
	Cbz	benciloxicarbonilo
	CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	DCM	diclorometano
10	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetiloaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
15	ESI	ionización por electropulverización
	eq.	equivalente
	éter	éter dietílico
	Et	etilo
	EtOH	etanol
20	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	Hex	hexano
	Hept	heptano
	HV	condiciones de alto vacío
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
25	LC	cromatografía líquida
	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
30	MS	Espectroscopia de masas
	Ms	metansulfonilo (mesilo)
	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
	Nf	nonafluorobutansulfonilo
	NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metil-morfolina
35	Ns	3-nitrofenilsulfonilo
	org.	Orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(OH) <sub>2</sub> /C	dihidróxido de paladio sobre carbono
	Ph	fenilo
40	Pyr	piridina
	rac	racémico
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
45	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
	TBME	<i>tert</i> -butilmetiléter
	TEA	triethylamina
	Tf	trifluorometansulfonilo (triflilo)
50	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	Ts	para-toluensulfonilo

Técnicas de reacción general:

55 Técnica de reacción general 1 (alquilación de una amina):

Los derivados apropiados de amina se hicieron reaccionar con los derivados apropiados que contienen un grupo Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> o Y<sup>3</sup>, en los que Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> y Y<sup>3</sup> cada uno independientemente representa OMs, ONf, ONs, OBS, OTf, OTs, Cl, Br o I en presencia de una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o una base orgánica tal como TEA en un disolvente tal como THF, DMF o DMSO entre 0 °C y +80 °C. Los detalles adicionales pueden encontrarse en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2a Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, (1999). Sección Aminas p.779.

60

Técnica de reacción general 2 (retirada de grupos amino protectores):

Los bencilcarbamatos se desprotegen por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o Pd(OH)<sub>2</sub>/C). El grupo Boc se retira en condiciones ácidas tales como HCl en un disolvente orgánico tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente tal como DCM. Los procedimientos generales adicionales para remover los grupos protectores amina se han descrito en T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed (1999), 494-653 (Editor: John Wiley y Sons, Inc., New York, N.Y.).

Técnica de reacción general 3 (retirada de grupos hidroxilo protectores):

Los grupos silil éter se retiran bien usando fuentes de anión de fluoruro tales como TBAF 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. Los procedimientos adicionales para retirar los grupos TBDMS y TBDPS se proporcionan en T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed (1999), 133-139 y 142-143 respectivamente (Editor: John Wiley y Sons, Inc., New York, N.Y.). Procedimientos generales adicionales para remover grupos protectores alcoholes se describen en T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed (1999), 23-147 (Editor: John Wiley y Sons, Inc., New York, N.Y.). En el caso de grupo alquilcarboxi protector, el alcohol libre se puede obtener por la acción de una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como MeOH.

Técnica de reacción general 4 (activación de un alcohol):

El alcohol se hace reaccionar con BsCl, MsCl, NfCl, NsCl, TfCl o TsCl en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA o Pyr en un disolvente aprótico seco tal como DCM, THF o Pyr entre -10 °C y ta. Alternativamente, el alcohol también puede hacerse reaccionar con Ms<sub>2</sub>O o Tf<sub>2</sub>O. El intermedio activado puede ser además transformado en su derivado yodo o bromo correspondiente por reacción del alcohol activado con NaI o NaBr en un disolvente tal como acetona.

Técnica de reacción general 5 (oxidación de alcoholes):

Los alcoholes correspondientes pueden transformarse en sus aldehídos o cetonas correspondientes a través de la oxidación en condiciones Swern (véase D. Swern et al, *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.

Técnica de reacción general 6 (cis-dihidroxilación):

El diol se obtiene por dihidroxilación del derivado etilénico correspondiente usando una cantidad catalítica de tetróxido de osmio en la presencia de un co-oxidante tal como NMO en un disolvente ac. tal como una mezcla de acetona agua o DCM-agua (véase Cha, J.K. *Chem. Rev.* (1995), 95, 1761-1795). Los cis-dioles quirales se obtienen usando AD-mezcla α o AD-mezcla β en presencia de metansulfonamida en una mezcla de agua/2-metil-2-propanol como se describe en *Chem. Rev.* (1994), 94, 2483. El sentido de la inducción depende del ligando quiral contenido en la mezcla AD, y asea un ligando a base de dihidroquinina en AD-mezcla α o un ligando a base de dihidroquinidina en AD-mezcla β.

Técnica de reacción general 7 (protección de alcoholes):

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

Técnica de reacción general 8 (hidrogenación de un enlace doble):

Los derivados insaturados disueltos en un disolvente tal como MeOH, EA o THF son hidrogenados sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o platino, o sobre Ni Raney. Al final de la reacción el catalizador se filtra y el filtrado se evapora a presión. Alternativamente, la reducción se puede realizar por hidrogenación por transferencia catalítica usando Pd/C y formiato de amonio como la fuente de hidrógeno.

Procedimientos de Preparación General:Preparación de los compuestos de fórmula I:

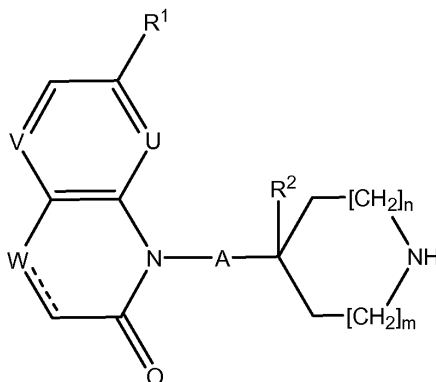
Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse por los procedimientos proporcionados a continuación, por los procedimientos proporcionados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o disolventes usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por una persona experta en la técnica por procedimientos de optimización de rutina.

Las secciones a) a f) en lo sucesivo describen procedimientos generales para preparar compuestos de fórmula I. En estas secciones, a menos que se indique de otro modo, los grupos o integrantes genéricos m, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, B, D, U,

V, W, G y Q y el enlace opcional "----" son como se definen por la fórmula I. Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental. En algunos casos los grupos genéricos U, V, W, R<sup>2</sup> y G podrían ser incompatibles con el montaje ilustrado en los procedimientos y esquemas de reacción siguientes y así requerir el uso de grupos protectores. 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).

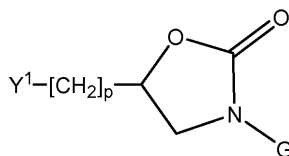
5

a) Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula II



II

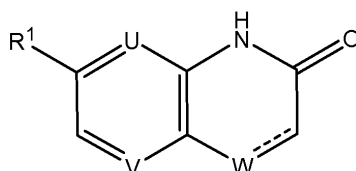
con los compuestos de fórmula III



III

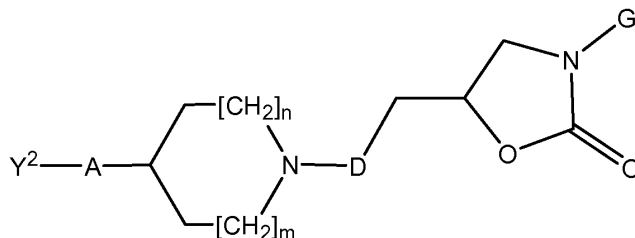
10 en la que Y<sup>1</sup> es un halógeno tal como bromo o yodo, o un grupo OSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> en donde R<sup>a</sup> es alquilo, CF<sub>3</sub> o toliilo y p es 1 o 2, siguiendo la técnica de reacción general 1.

b) Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula IV



IV

con los compuestos de fórmula V

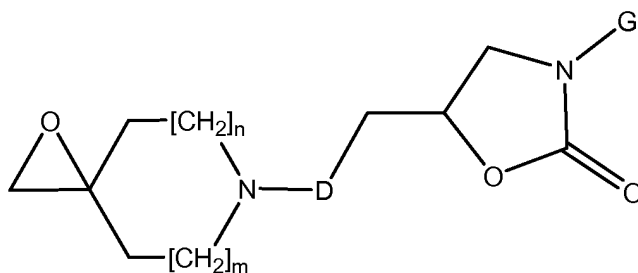


V

15

en la que Y<sup>2</sup> es un halógeno tal como bromo o yodo, o un grupo OSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> en el que R<sup>a</sup> es alquilo, CF<sub>3</sub> o toliilo, siguiendo la técnica de reacción general 1.

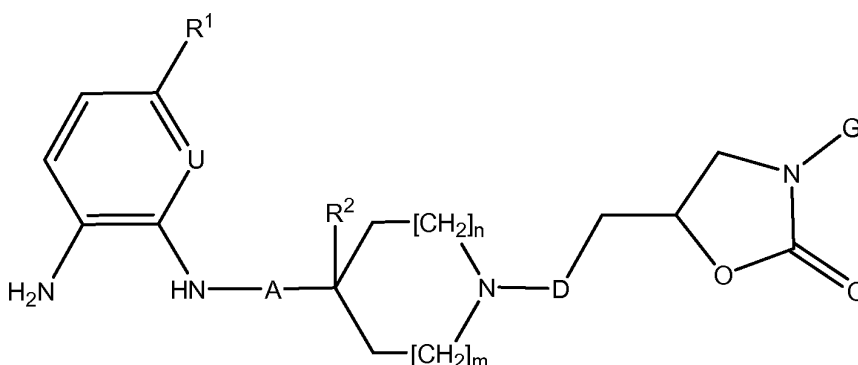
c) Los compuestos de fórmula I en donde A es CH<sub>2</sub> y R<sup>2</sup> es OH se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de fórmula IV como se definen en la sección b) anterior con los compuestos de fórmula VI



VI

en presencia de  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  o  $\text{NaH}$  en un disolvente polar tal como DMF entre  $60\text{ }^\circ\text{C}$  y  $140\text{ }^\circ\text{C}$ .

d) Los compuestos de fórmula I en la que W es N y "----" es un enlace pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VII

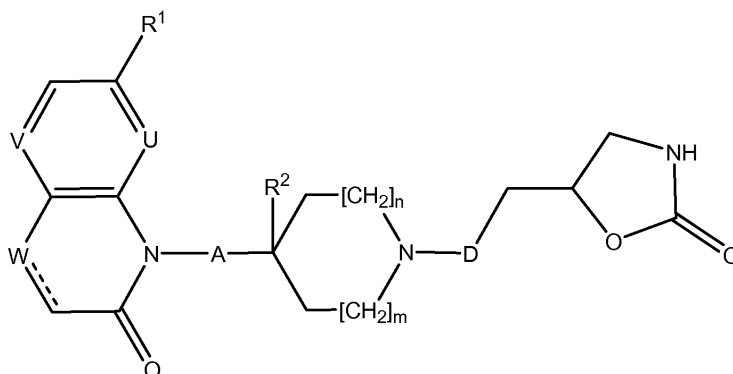


VII

5

con los compuestos de fórmula  $\text{CHOCOOR}^b$  en la que  $\text{R}^b$  es alquilo, o con bromoacetato de alquilo en presencia de a base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  seguido de ciclación en medio ácido tal como  $\text{AcOH}$  en tolueno caliente y aromatización por tratamiento con  $\text{MnO}_2$  o  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

e) Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse además haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VIII



VIII

10

con los compuestos de fórmula IX



en la que X<sup>a</sup> representa OTf o halógeno tal como cloro, bromo o yodo. Esta reacción se puede realizar en condiciones descritas para la N-arilación catalizada por metal de 2-oxazolidinonas o amidas, en particular usando  $\text{CuI}$  y 1,1,1-tris(hidroximetil)etano en presencia de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (Org. Lett. (2006), 8, 5609-5612), o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y DPEphos en presencia de  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , y seguido, si es necesario, retirando el grupo protector  $\text{PG}^0$  de acuerdo con la técnica de reacción general 2.

15

f) Los compuestos de fórmula I en la que W es  $\text{CH}_2$  o  $\text{NH}$  y "----" está ausente pueden obtenerse por

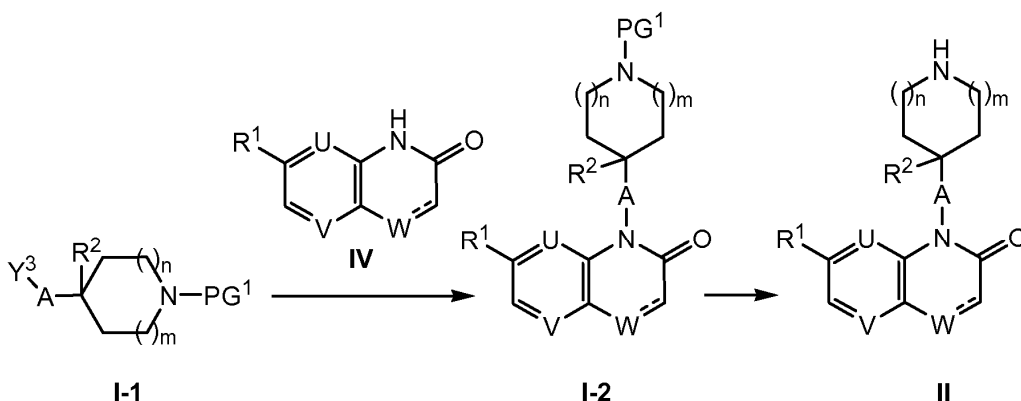
hidrogenación de los compuestos de fórmula I correspondientes en la que "----" es un enlace siguiendo la técnica de reacción general 8 o por reducción del mismo usando NaBH<sub>4</sub> en un disolvente tal como EtOH.

Los compuestos de fórmula I de esta forma obtenidos pueden, si se desea, convertirse en sus sales, y de forma señalada en sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Además, cada vez que los compuestos de fórmula I se obtienen en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por un experto en la materia, por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase 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 columna AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como trietanolamina, dietanolamina) y eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min. Cada vez que los compuestos de fórmula I se obtienen en la forma de mezclas de diastereómeros pueden ser separados por una combinación apropiada de cromatografía en gel de sílice, HPLC y técnicas de cristalización.

Preparación de los compuestos de fórmulas II a IX:

- 15 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse como se describe en el Esquema 1 a continuación.

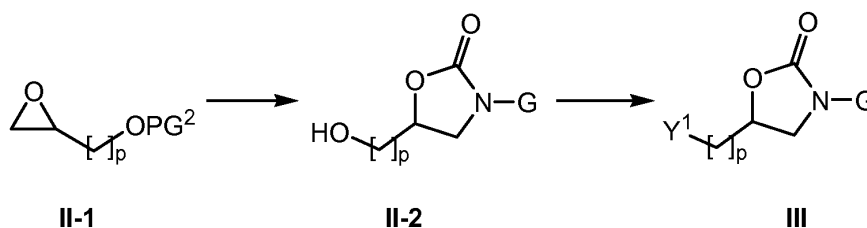


**Esquema 1**

En el Esquema de reacción 1, Y<sup>3</sup> es un halógeno tal como bromo o yodo, o un grupo OSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> en el que R<sup>a</sup> es alquilo, CF<sub>3</sub> o toliolo y PG<sup>1</sup> es un grupo amino protector tal como Cbz, Boc o Fmoc.

- 20 Los compuestos de fórmula I-1, en la que A es CH<sub>2</sub> o un enlace y R<sup>2</sup> es H o, siempre que A es CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> también pueden ser OH, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula IV (técnica de reacción general 1). El grupo amino protector en el intermedio 1-2 puede entonces retirarse (técnica de reacción general 2) para proporcionar los compuestos de fórmula II. Los compuestos de fórmulas 1-2 y II en las que "----" está ausente se pueden obtener por hidrogenación de los compuestos de fórmulas 1-2 y II en donde "----" es un enlace o por reducción de los mismos usando NaBH<sub>4</sub> en un disolvente tal como EtOH.

- 25 Los compuestos de fórmula III se pueden preparar como se describe en el Esquema 2 posterior.



**Esquema 2**

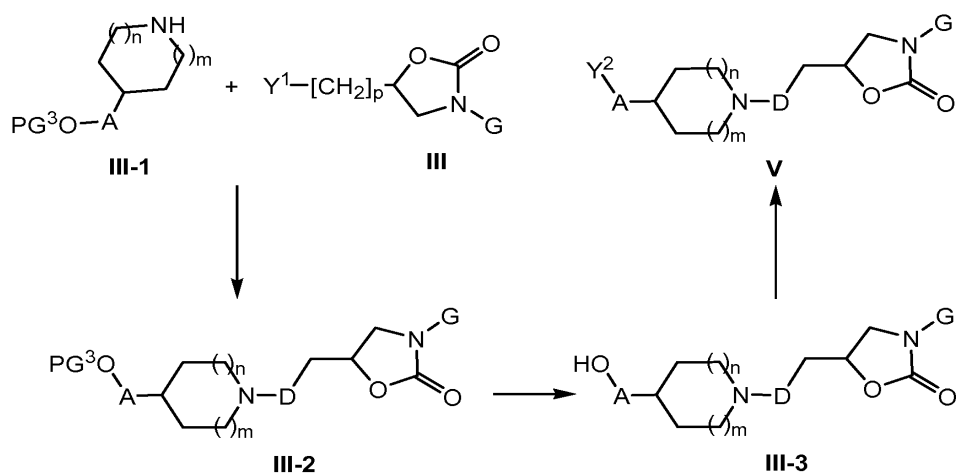
En el Esquema 2, PG<sup>2</sup> representa un grupo alcohol protector tal como C(O)R<sup>b</sup>, en donde R<sup>b</sup> es alquilo, o TBDMS o TBDPS.

- 30 Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse de los alcoholes correspondientes de fórmula II-2 después de la activación de la función alcohol (técnica de reacción general 4). Los alcoholes de fórmula II-2 se pueden obtener por reacción de los epóxidos de fórmula II-1 con los aniones de los carbamatos de fórmula GNHCOOR en la que R representa alquilo o bencilo en presencia de una base tal como KHDMS o terc-butilato de litio, seguido de

desprotección de alcohol (técnica de reacción general 3). Alternativamente, los epóxidos de fórmula II-1 se hacen reaccionar con las aminas de fórmula  $\text{GNH}_2$  en presencia de  $\text{LiClO}_4$  y los derivados aminoalcohol resultantes se hacen reaccionar con CDI y el grupo alcohol protector es removido siguiendo el procedimiento sintético general 3, proporcionando los intermedios de fórmula II-2.

- 5 Los compuestos de fórmula IV en la que "----" es un enlace están disponibles en el mercado ( $U = V = W = \text{CH}$ ;  $R^1 = \text{MeO}$  o  $\text{F}$ ) o bien pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos (por ejemplo,  $U = \text{N}, V = \text{N}, W = \text{CH}$ ;  $U = \text{CH}, V = \text{N}, W = \text{CH}$ ;  $U = \text{N}, V = \text{CH}, W = \text{N}$ ;  $U = \text{N}, V = \text{CH}, W = \text{CH}$ ;  $U = \text{CH}, V = \text{CH}, W = \text{N}$  y  $R^1 = \text{OMe}$ ; véase los documentos WO 2008/009700, WO 2006/134378 y J. Heterocycl. Chem. (1986), 23(2), 501-504). Los compuestos de fórmula IV en donde  $U = V = W = \text{CH}$  y "----" está ausente se pueden preparar de acuerdo con el documento WO 2006/134378 o en analogía al documento WO 2006/090272.
- 10

Los compuestos de fórmula V pueden prepararse como se describe en el Esquema 3 posterior.

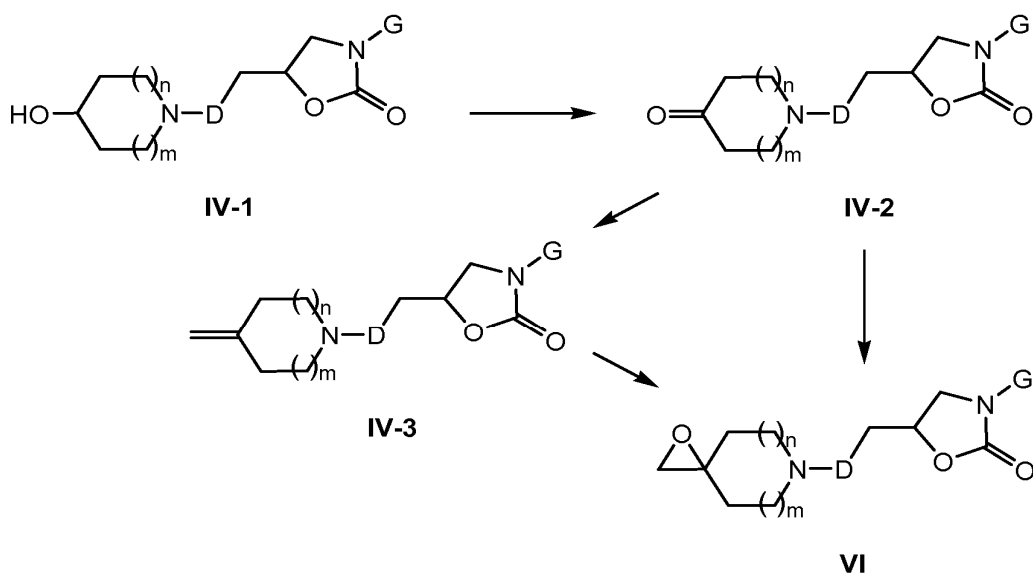


Esquema 3

En el Esquema 3,  $\text{PG}^3$  representa un grupo alcohol protector tal como TBDMS o TBDPS.

- 15 Los compuestos de fórmula III-1 pueden hacerse reaccionar con los compuestos de fórmula III (técnica de reacción general 1). El grupo alcohol protector en los intermedios de fórmula III-2 puede retirarse (técnica de reacción general 3). Los derivados de alcohol resultantes de fórmula III-3 pueden entonces ser transformados en sus intermedios activados correspondientes de fórmula V (técnica de reacción general 4).

Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse como se describe en el Esquema 4 posterior.

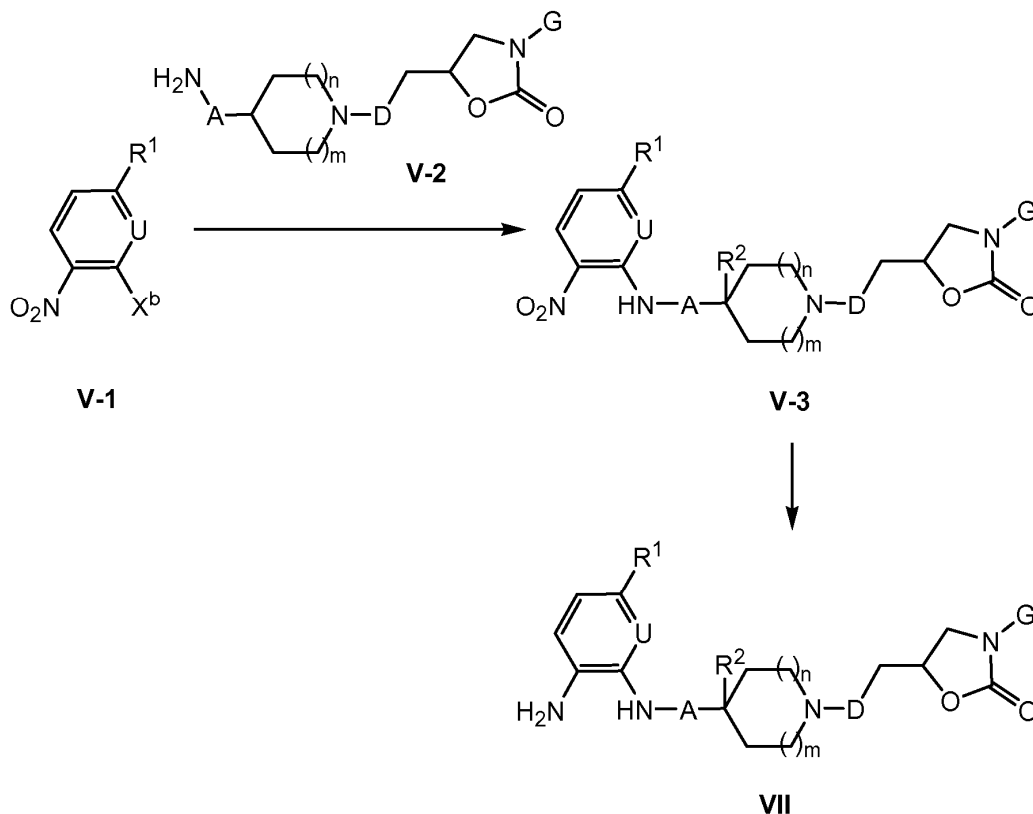


Esquema 4



Los alcoholes de fórmula IV-1 (es decir, los compuestos de fórmula III-3 del Esquema de reacción 3 en los que A es un enlace) pueden ser oxidados en sus análogos de cetona correspondientes de fórmula IV-2 (técnica de reacción general 5). Estas cetonas entonces pueden ser transformadas en los derivados epóxidos correspondientes de fórmula VI, ya sea a través de epoxidación directa con yoduro de trimetilsulfonio o a través de reacción Wittig secuencial con metileno trifenilfosforano seguido de epoxidación de los intermedios de fórmula IV-3 con MCPBA.

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse como se describe en el Esquema 5 posterior.

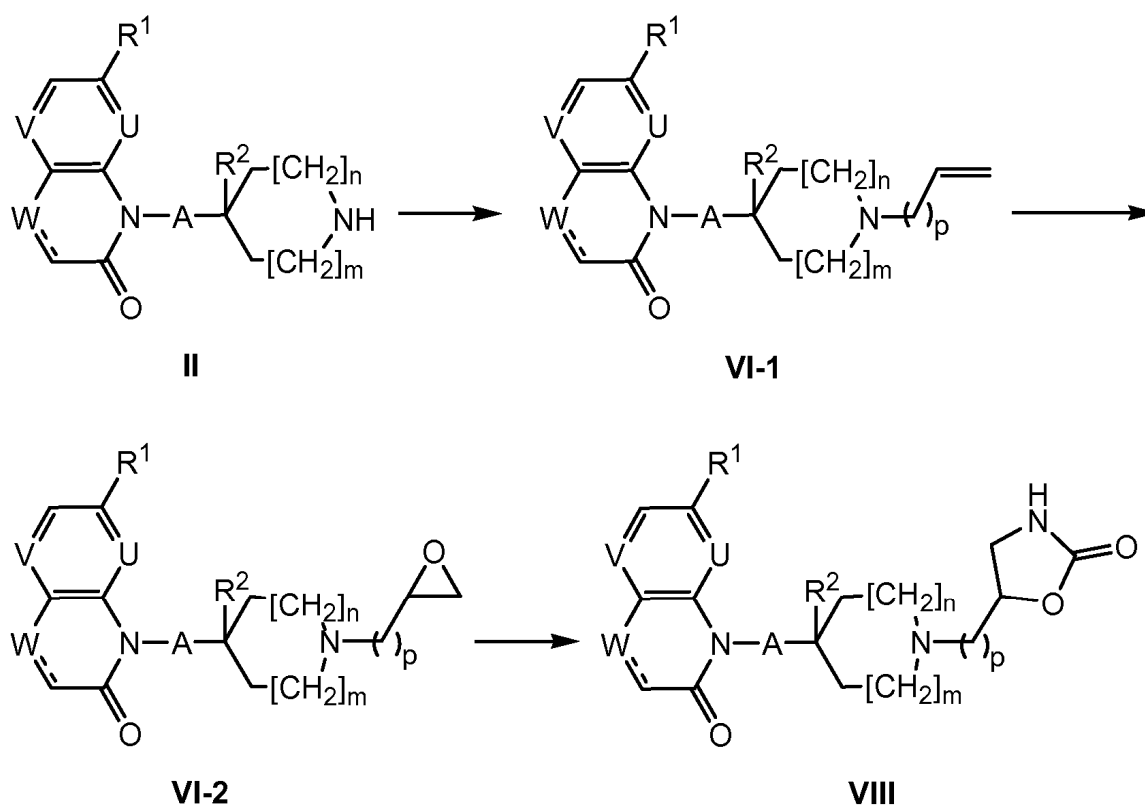


**Esquema 5**

En el Esquema 5, X representa halógeno tal como bromo o cloro.

Los derivados nitro de fórmula V-1 se pueden hacer reaccionar con los intermedios de fórmula V-2. Los intermedios resultantes de fórmula V-3 pueden entonces ser reducidos en los derivados amina correspondientes de fórmula VII por hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o níquel Raney. Procedimientos adicionales para la reducción nitro se dan en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2a Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, (1999). Sección Aminas; p. 821.

Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse como se describe en el Esquema 6 posterior.



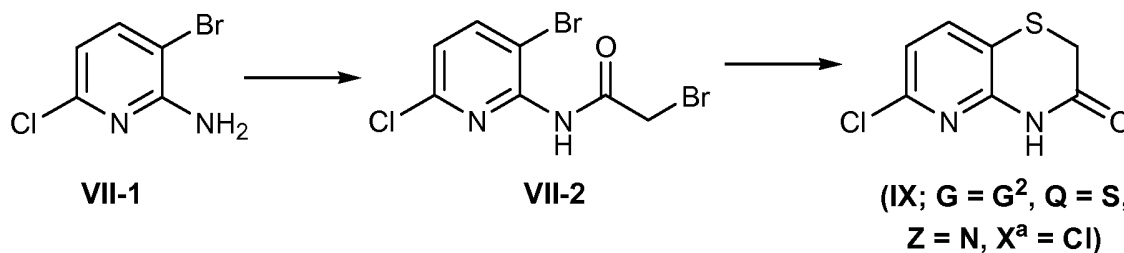
Esquema 6

En el Esquema de reacción 6, p representa 1 o 2.

Por consiguiente, los intermedios de fórmula II se pueden hacer reaccionar con bromuro de alilo o haloalilo siguiendo la técnica de reacción general 1. Los intermedios de fórmula VI-1 pueden entonces ser secuencialmente dihidroxilados siguiendo la técnica de reacción general 6, activados como monomesilatos siguiendo la técnica de reacción general 4 y anillo cerrado en la presencia de una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como MeOH o TEA. Los epóxidos resultantes de fórmula VI-2 se pueden hacer reaccionar con azida de sodio seguida ya sea por hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o por reacción con PPh<sub>3</sub> en presencia de agua. Las aminas intermediarias resultantes pueden entonces ser transformadas en sus carbamatos correspondientes con bencil o alquil cloroformiatos y las oxazolidinonas de fórmula VIII se pueden obtener después del tratamiento con NaH.

Algunos compuestos de fórmula IX están disponibles en el mercado (por ejemplo, los compuestos en donde G = G<sup>2</sup>, Q = O y Z = N: CAS 337463-99-7; G = G<sup>2</sup>, Q = S y Z = CH: CAS 6376-70-1; G = G<sup>2</sup>, Q = O y Z = CH: CAS 7652-29-1).

El compuesto de fórmula IX en donde G es G<sup>2</sup>, Z es N, Q es S y X<sup>a</sup> es Cl, se puede obtener como se resume en el Esquema 7 posteriormente.



Esquema 7

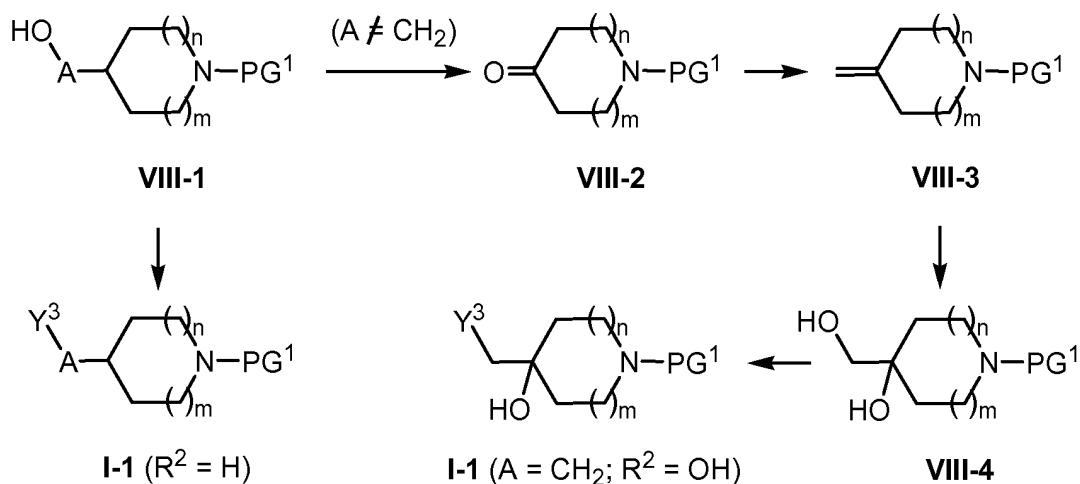
En consecuencia, el derivado bromo de fórmula VII-1, preparado de acuerdo con el documento WO 2008/065198, puede hacerse reaccionar con bromuro de bromoacetilo y el derivado resultante de fórmula VII-2 entonces se puede hacer reaccionar con tioacetato de sodio en presencia de NaOMe, proporcionando el compuesto de fórmula IX en la

que G es G<sup>2</sup>, Z es N, Q es S y X<sup>a</sup> es Cl.

- 5 Los compuestos de fórmula IX en la que G es G<sup>2</sup>, X es CH, Q es O u S y Y<sup>4</sup> es OTf y aquellos en los que G es G<sup>1</sup>, cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> es CH y Y<sup>4</sup> es OTf, se pueden obtener a partir de los precursores de alcohol correspondientes (X<sup>a</sup> = OH) y Tf<sub>2</sub>O siguiendo la técnica de reacción general 4. Los últimos están disponibles en el mercado (CAS 53412-38-7; CAS 10288-72-9) o bien pueden prepararse como se describe en el documento EP 106 816.

#### Preparación de ciertos intermedios:

Los compuestos de fórmula 1-1 pueden obtenerse como se describe en el Esquema 8 posterior.



**Esquema 8**

- 10 Los compuestos de fórmula I-1 pueden obtenerse a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula VIII-1 o VIII-4 usando la técnica de reacción general 4 (véase Esquema 8). Los alcoholes de partida de fórmula VIII-1 están disponibles en el mercado. Los alcoholes de partida de fórmula VIII-4 se pueden obtener a partir de los alcoholes de fórmula VIII-1 después de la oxidación (técnica de reacción general 5), reacción Wittig con metileno trifenílfosforano seguido por cis-dihidroxilación (técnica de reacción general 6).

- 15 Los compuestos de fórmula II-1 en la que p es 1 y PG<sup>2</sup> es C(O)R<sup>b</sup>, R<sup>b</sup> es alquilo, están disponibles en el mercado. El compuesto de fórmula II-1 en la que p es 2 y PG<sup>2</sup> es TBDMS pueden prepararse de acuerdo con los documentos WO 2007/144423 o EP 518672.

Los compuestos de fórmula III-1 se puede obtener por protección de la función alcohol de compuestos de fórmula VIII-1 (técnica de reacción general 7) y remoción del grupo protector amino (técnica de reacción general 2).

- 20 Los compuestos de fórmula IV-1 corresponden a compuestos de fórmula III-3 en donde A es un enlace.

Los compuestos de fórmula V-1 en donde X<sup>b</sup> es bromo, R<sup>1</sup> es metoxi o flúor y U es N o CH están disponibles en el mercado.

- 25 Los compuestos de fórmula V-2 se puede obtener a partir de los compuestos de fórmula V en donde Y<sup>2</sup> es halógeno tal como yodo o OSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> en donde R<sup>a</sup> es alquilo, CF<sub>3</sub> o toliilo por reacción con NaN<sub>3</sub> seguido por reducción con PPh<sub>3</sub> en presencia de agua.

Las realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes Ejemplos, los cuales sirven para ilustrar la invención en más detalle sin limitar su ámbito de cualquier forma.

#### Ejemplos

- 30 Todas las temperaturas se citan en °C. Los compuestos se caracterizan por RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) (Varian Oxford); o por NMR <sup>1</sup>H (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los cambios químicos δ se dan en ppm con relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexeto, hep = hepteto, m = multiplete, a. = amplio, las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz. Alternativamente, los compuestos son caracterizados por CL-EM (Sciex API 2000 con una Bomba Binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o un cuadrupolo MS 6140 Agilent con Bomba Binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); por TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F254); o por punto de fusión. Los compuestos son purificados por cromatografía en gel de Sílice 60A. NH<sub>4</sub>OH como se usa para CC es 25 % ac.
- 35

Las HPLCs se hacen sobre una fase estacionaria tal como una columna C18 Zorbax SB de rápida resolución (1,8  $\mu\text{m}$ ) o una columna C18 Zorbax Eclipse Plus de rápida resolución (1,8  $\mu\text{m}$ ). Las condiciones típicas de HPLC son un gradiente de eluyente A (agua:acetonitrilo 95:5 con 0,1 % de ácido fórmico, en presencia o no de 5 mmol/L de formiato de amonio) y eluyente B (acetonitrilo:agua 95:5 con 0,1% de ácido fórmico, en presencia o no de 5 mmol/L de formiato de amonio), a una velocidad de flujo de 0,8 a 5 ml/min. Los racematos pueden ser separados en sus enantiómeros como se describe anteriormente. Las condiciones preferidas de HPLC quiral son: columna ChiralPak AD (4,6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), usando una mezcla isocrática (por ejemplo, a una relación de 10/90) del eluyente A (EtOH, en presencia de dietilamina en una cantidad de por ejemplo, 0,1 %) y eluyente B (Hex), a ta, a una velocidad de flujo de por ejemplo, 0,8 ml/min.

## 10 Procedimientos Generales:

### Procedimiento A: desprotección Boc:

La amina Boc protegida (1 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y trató con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (opcional; 0,2 ml, 1,1 eq.) y TFA (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró al vacío y se recuperó en DCM/  $\text{NH}_4\text{OH}$  ac. La capa orgánica se lavó con agua, secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida.

### 15 Procedimiento B: alquilación de aminas con yoduros:

Una solución de amina (1 mmol), yoduro (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calentó a 70 °C hasta la terminación de la reacción (1-3 días). Después del enfriamiento, se añadieron agua y EA y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x) y salmuera, secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo es entonces purificado por CC.

### 20 Procedimiento C: alquilación de aminas con mesilatos:

Una solución de la amina (1,0-2,3 mmol), el mesilato (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco, se calentó a 70 °C hasta la terminación de la reacción (2-5 días). Después del enfriamiento, se añadieron agua y EA y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo es entonces purificado por CC.

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

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

Una suspensión de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (18,0 g, 100 mmol; comercial) y  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$  (0,5 eq.) en MeCN (800 ml) se calentó a 50 ° durante 1 h. Se añadió (5)-epiclorohidrina (18,5 g, 200 mmol) y la mezcla se agitó a ta por 72 h y a 45 °C durante 24 h. Los volátiles se removieron a presión reducida. Después del desarrollo acuoso y extracción con EA, el intermedio del título cristalizó de EA para proporcionar un sólido beige (17,38 g, 64 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 273,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

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

Una solución del intermedio A.i. (39,3 g, 144 mmol) y CDI (28,0 g, 1,2 eq.) en THF (1 L) se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y dividió entre EA y agua. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentraron. El residuo se purificó por CC (EA/Hept 2:1, EA) para proporcionar el intermedio del título como un sólido beige (34,2 g, 79 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 299,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

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

Una mezcla del intermedio A.ii (14,0 g, 46,9 mmol) y NaI (3 eq.) en 2-butanona (150 ml) se calentó a 85 °C durante 2 días. Después del enfriamiento a ta, la mezcla se diluyó con 10 %  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ac. (300 ml) y éter/EA (150 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y filtró. Los sólidos se lavaron uniformemente con agua y éter y secaron bajo HV para proporcionar un sólido beige pálido. Las fases de los filtrados combinados se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentró para proporcionar un sólido beige pálido. Los sólidos de ambos procedimientos se combinaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige pálido (15,0 g, 82 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 391,4  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

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

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

Una solución de éster bencílico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (13,0 g, 45,6 mmol) en THF (220 ml) se enfrió a -78 °C antes de la adición por goteo de n-BuLi (29,5 ml de una solución 2,36M en hexanos, 1,1 eq). La mezcla se agitó a -78 °C por 1 h y después se calentó a -15 °C. A esta temperatura se añadió por goteo butirato de (S)-glicidilo (7,37 g, 1,1 eq). La mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (la 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 NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró. El residuo se purificó durante CC (Hex/EA 2:1, 1:1) para proporcionar el intermedio del título como un sólido gris (7,04 g, 62 % de rendimiento).

NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 4,10-3,90 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H).

*B.ii. Éster (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metansulfónico:*

Una solución del intermedio B.i (7,0 g, 27,9 mmol) en DCM (140 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (5,70 ml, 1,2 eq.) y MsCl (2,40 ml, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró para dar el intermedio del título como un sólido incoloro (9,0 g, 98 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 330,3 [M+H<sup>+</sup>].

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

Una mezcla del intermedio B.ii (9,0 g, 27,3 mmol) y NaI (16,4 g, 4 eq.) en acetona (150 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con agua/DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter/EA para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (6,91 g, 70 % de rendimiento).

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

MS (ESI, m/z): 362,2 [M+H<sup>+</sup>].

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

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

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

Primer compuesto de elución: (2R)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (aceite incoloro; 25,3 g, 48 % de rendimiento): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,74 (m, 2H), 0,90 (d, J = 0,6 Hz, 9H), 0,06 (s, 6H).

Segundo compuesto de elución: (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-1,2-diol (aceite incoloro; 24,9 g, 43 % de rendimiento): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,89 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,42 (s a., 1H), 2,29 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

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

Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (10,68 g, 59,3 mmol; comercial) y (2R)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (primer compuesto de elución de la etapa C.i, 12,0 g, 59,3 mmol) en 9-1 EtOH/H<sub>2</sub>O (320 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La alanina de partida residual puede retirarse por adición de Et<sub>2</sub>O/MeOH seguido por filtración. El filtrado que contiene el producto se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio del título como un aceite marrón (18,8 g, 83 % de rendimiento) el cual se usó como tal en la siguiente etapa.

MS (ESI, m/z): 383,2 [M+H<sup>+</sup>].

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

Una solución del intermedio C.ii (23,5 g, 49,1 mmol) y CDI (9,57 g, 1,2 eq.) en THF (250 ml) se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y dividió entre EA y agua. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y concentraron. El residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 1000:50:4) para proporcionar el intermedio del título como un sólido incoloro (8,4 g, 42 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 409,3 [M+H<sup>+</sup>].

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

Una solución del intermedio C.iii (8,4 g, 20,6 mmol) en THF (50 ml) se trató con TBAF (solución 1 M en THF, 24,7 ml, 1,2 eq) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla se dividió entre agua y EA y la fase acuosa se extrajo con EA (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y concentraron. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O/EA para proporcionar el intermedio del título como un sólido blanquecino (4,79 g, 79 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 295,5 [M+H<sup>+</sup>].

*C.v. Éster 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etílico del ácido metansulfónico:*

Una solución del intermedio C.iv (4,7 g, 16,0 mmol) y DIPEA (7,54 ml, 2,9 eq.) en DCM anhidro (80 ml) se enfrió a 0 °C y trató por goteo con MsCl (1,50 ml, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 1000:50:4) para proporcionar el intermedio del título como un sólido blanquecino (5,80 g, 98 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 373,4 [M+H<sup>+</sup>].

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

Una suspensión del intermedio C.v (3,5 g, 9,4 mmol) y NaI (4,23 g, 3 eq.) en 2-butanona (35 ml) se calentó a 85 °C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con éter/EA (20 ml) y trató con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac.10 % (60 ml). Después de agitar por 10 min, las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y concentraron a presión reducida.

El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O/EA para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,52 g, 93 % de rendimiento).

MS (ESI, mezcla): 405,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Preparación D: (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-yodometil-oxazolidin-2-ona:***D.i. (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona:*

Una mezcla de 3-fluoro-4-metil-anilina (comercial; 1,25 g, 10 mmol), NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (10 ml) y acetona (10 ml) se trató por goteo con cloroformiato de bencilo (1,70 g, 1,41 ml, 1 eq.). Después que el desprendimiento de CO<sub>2</sub> cesó, la mezcla se dividió entre EA y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró a presión reducida. El carbamato de bencilo resultante se disolvió en THF (50 ml) y enfrió en argón a -78 °C. Se añadió por goteo n-BuLi (2,5M en hexanos, 6,45 ml, 1,1 eq.), y la solución resultante se agitó por 1 h a tal temperatura. La reacción entonces se dejó calentar a -15 °C a la cual se añadió por goteo butirato de (S)-glicidilo (1,69 ml, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadió la punta de una espátula de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y la mezcla se agitó a ta por 3 h. Se añadieron NH<sub>4</sub>Cl y EA y las fases se separaron.

La fase acuosa se extrajo una vez más con EA y los extractos orgánicos combinados se lavaron varias veces con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., después con salmuera, secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentraron. El sólido anaranjado resultante se trituró con EA para proporcionar el intermedio del título como un sólido amarillo pálido (1,18 g, 53 % de rendimiento).

MS (ESI, mezcla): 226,3 [M+H<sup>+</sup>].

*D.ii. Éster (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metansulfónico:*

Una solución del intermedio D.i (4,70 g, 20,9 mmol) en DCM (200 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (9,9 ml, 2,9 eq) y MsCl (2,0 ml, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró. El residuo se trituró con éter para dar el intermedio del título como un sólido amarillo (6,37 g, 100 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36 (dd, J = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,13 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,25 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

MS (ESI, m/z): 330,3 [M+H<sup>+</sup>].

*D.iii. (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-yodometil-oxazolidin-2-ona:*

Una mezcla del intermedio D.ii (6,30 g, 20,8 mmol) y NaI (12,5 g, 4 eq.) en acetona (100 ml) se calentó a reflujo por 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con agua/DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter/EA para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente rosa (6,3 g, 91 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 335,8 [M+ H<sup>+</sup>].

**Preparación E: éster (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metansulfónico:**

*E.i. 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-((5)-1-oxiranilmetoxi)-silano (comercial; 4,25 g, 22,6 mmol) en MeCN (70 ml) se añadió LiClO<sub>4</sub> (7,20 g, 3 eq.). Luego se añadió 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (comercial; 3,70 g, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 50 °C por 6 h. El disolvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 1000/25/2) para proporcionar el intermedio del título como una espuma marrón pálida (5,25 g, 66 % de rendimiento).

10 MS (ESI, m/z): 353,3 [M+H<sup>+</sup>].

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

15 Una solución del intermedio E.i (10,24 g, 29 mmol) y CDI (9,71 g, 2 eq) en THF (140 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h; la mezcla se concentró a presión reducida y se dividió entre EA y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, secó sobre MgSO<sub>4</sub>, concentró y trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el intermedio del título como un sólido amarillo pálido (6,30 g, 57 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 379,2 [M+H<sup>+</sup>].

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

20 Una suspensión del intermedio E.ii (6,30 g, 16,6 mmol) en THF (15 ml) se trató con TBAF (IM en THF, 16,6 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 3 h y después dividió entre agua y EA. La fase acuosa se extrajo con EA (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se trituró con EA proporcionando el intermedio del título como un sólido incoloro (3,49 g, 79 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 265,5 [M+H<sup>+</sup>].

*E.iv. éster (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metansulfónico:*

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

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

MS (ESI, m/z): 343,3 [M+H<sup>+</sup>].

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

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

35 Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (18,39 g, 102 mmol; comercial) y (R)-epiclorohidrina (8,0 ml, 1 eq.) en 9-1 EtOH/H<sub>2</sub>O (450 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. La alanina de partida residual puede retirarse por adición de Et<sub>2</sub>O/EA seguido por filtración. El filtrado que contiene el producto se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio del título como un sólido beige (22,52 g, 81 % de rendimiento) el cual se usó como tal en la siguiente etapa.

40 MS (ESI, m/z): 273,2 [M+H<sup>+</sup>].

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

45 Una solución del intermedio Fi (22,0 g, 81,0 mmol) y CDI (15,7 g, 1,2 eq.) en THF (500 ml) se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y dividió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo una vez más con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,5 M (2x) y agua, secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y concentraron. El residuo se trituró con DCM/MeOH para proporcionar el intermedio del título como un sólido amarillo (8,79 g, 36 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 299,1 [M+H<sup>+</sup>].

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

Una mezcla del intermedio F.ii (8,75 g, 29 mmol) y NaI (13,17 g, 3 eq.) en 2-butanona (75 ml) se calentó a 85 °C durante 4 días. Después del enfriamiento a ta, la mezcla se diluyó con 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. (150 ml) y éter/EA (75 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y se filtró. Los sólidos se lavaron uniformemente con agua y éter y secaron en HV para proporcionar un sólido blanquecino (9,27 g, 81 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,56 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,14 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,31 (s, 2H).

MS (ESI, m/z): 390,9 [M+H<sup>+</sup>].

**Preparación G: 6-[(S)-5-(2-yodo-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**10 *G.i. éster (S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butilo del ácido toluen-4-sulfónico:*

A una solución de (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-1,2-diol (23,9 g, 108 mmol; segundo compuesto de elución en la Preparación C, etapa C.i) y DMAP (2,65 g, 0,2 eq) en DCM (80 ml) enfriado a 0 °C se añadieron TEA (43,8 ml, 2,9 eq.) y una solución de TsCl (20,7 g, 1,1 eq.) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 h, se vertió en NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por CC (Hept/EA 2:1) para proporcionar el intermedio del título como un aceite incoloro (31,3 g, 77 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,02 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

*G.ii. (2S)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano:*

20 A una solución del intermedio G.i (31,1 g, 83,1 mmol) en THF (350 ml) se añadió NaOH 2 M (35 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 3 h. La mezcla se recuperó en NaOH 1 M (200 ml) y se extrajo con TBME (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y concentraron. El aceite resultante se purificó por destilación Kugelrohr (aprox. 70 °C a 10 Pa) para proporcionar el intermedio del título como un aceite incoloro (14,7 g, 87 % de rendimiento).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,74 (m, 2H), 0,90 (d, J = 0,6 Hz, 9H), 0,06 (s, 6H).

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

30 Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (8,0 g, 44,5 mmol; comercial) e intermedio G.ii (9,0 g, 1 eq.) en 9-1 EtOH/H<sub>2</sub>O (250 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La alanina de partida residual puede ser removida por adición de Et<sub>2</sub>O/MeOH seguido por filtración. El filtrado que contiene el producto se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio del título como un aceite marrón (14,58 g, 86 % de rendimiento) el cual se usó como tal en la siguiente etapa.

MS (ESI, mezcla): 383,2 [M+H<sup>+</sup>].

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

35 Una solución del intermedio G.iii (14,5 g, 37,9 mmol) y CDI (8,60 g, 1,4 eq.) en THF (180 ml) se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y dividió entre EA y agua. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y concentraron. El residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 1000:50:4) para proporcionar el intermedio del título como un sólido incoloro (5,56 g, 36 % de rendimiento).

40 MS (ESI, mezcla): 409,3 [M+H<sup>+</sup>].

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

45 Una solución del intermedio G.iv (5,50 g, 13,6 mmol) en THF (30 ml) se trató con TBAF (solución 1 M en THF, 16,3 ml, 1,2 eq.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla se dividió entre agua y EA y la fase acuosa se extrajo con EA (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O/EA para proporcionar el intermedio del título como un sólido blanquecino (3,08 g, 77 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 295,5 [M+H<sup>+</sup>].



*G.vi. Éster 2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilico del ácido metansulfónico:*

Una solución del intermedio G.v (3,0 g, 10,2 mmol) y DIPEA (4,8 ml, 2,9 eq.) en DCM anhidro (50 ml) se enfrió a 0 °C y se trató por goteo con MsCl (0,96 ml, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter para proporcionar el intermedio del título como un sólido blanquecino (3,64 g, 96 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 373,4 [M+H<sup>+</sup>].

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

Una suspensión del intermedio G.vi (2,5 g, 6,7 mmol) y NaI (3,02 g, 3 eq.) en 2-butanona (25 ml) se calentó a 85 °C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con éter/EA (20 ml) y se trató con 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. (60 ml). Después de agitar durante 10 min las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida.

El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O/EA para proporcionar el intermedio del título como un sólido ligeramente anaranjado (2,11 g, 78 % de rendimiento).

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

MS (ESI, m/z): 405,1 [M+H<sup>+</sup>].

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

20 *1.i. éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-carboxílico:*

Una solución de éster terc-butílico del ácido oxa-5-azaespiro[2,3]hexan-5-carboxílico (69 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/044515) en DMF (1 ml), se añadió a una suspensión de 7-metoxi-2(1H)-quinolinona (60 mg; comercial) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (223 mg, 2 eq.) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 10 días. El disolvente se removió a presión reducida y el residuo se dividió entre agua y EA. La capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron, evaporaron y purificaron por CC (DCM-MeOH 19:1 a 9:1) para proporcionar el intermedio del título como un aceite amarillo (12 mg, 10 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 361,3 [M+H<sup>+</sup>].

*1.ii. 1-(3-hidroxi-azetidín-3-ilmetil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:*

Partiendo del intermedio 1.i (12 mg) y usando el procedimiento A, se obtuvo el intermedio del título como un aceite amarillo (8 mg, 92 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,86 (s, 4H).

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

Partiendo del intermedio 1.ii (8 mg) y el compuesto de la Preparación A, y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (4 mg, 22 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,65 (m, 3H), 4,08 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,58 (m, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 2 H).

MS (ESI, m/z): 522,9 [M+H<sup>+</sup>].

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

*2.i. éster terc-butílico del ácido 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-carboxílico:*

Una suspensión de 7-metoxi-2(1H)-quinolinona (405 mg; comercial) en DMF (10 ml) se trató con NaH (111 mg; 50 % de dispersión en aceite). La mezcla se agitó a ta durante 30 min antes de la adición de una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[[metilsulfonil]oxi]metil]-1-azetidincarboxílico (674 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 02/066470) en DMF (2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EA y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, concentró a presión reducida y purificó por CC (Hept/EA 2:1 a 0:1). El segundo compuesto de elución se aisló como una espuma incolora (350 mg, 44 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,5 (a., 2H), 3,95 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

MS (ESI, m/z): 345,2 [M+H<sup>+</sup>].

*2.ii. 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidina:*

- 5 Partiendo del intermedio 2.i (350 mg) y usando el procedimiento A, se obtuvo el intermedio del título como una espuma amarillenta (200 mg, 80 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,52 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 2,27 (m, 1H).

- 10 *2.iii. 6-((R)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:*

Partiendo del intermedio 2.ii (65 mg) y el compuesto de la Preparación A, y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma beige (28 mg, 21 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 507,0 [M+H<sup>+</sup>].

- 15 **Ejemplo 3: 1-((1-((R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil)-azetidín-3-ilmetil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:**

Partiendo del intermedio 2.ii (65 mg) y el compuesto de la Preparación B (106 mg), y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma beige (30 mg, 23 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,52 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,92 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,77 (s, 2H).

- 20 MS (ESI, m/z): 478,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4: 6-((R)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:**

*4.i. éster terc-butílico del ácido 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-carboxílico:*

- 25 Usando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.i, pero partiendo de 7-metoxi-2(1H)-quinoxalínona (1,00 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2006/134378) y éster terc-butílico del ácido 3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]-1-azetidincarboxílico (1,65 g; preparado de acuerdo con el documento WO 02/066470), el segundo compuesto de elución se aisló como un aceite amarillo (700 mg, 35 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 346,2 [M+H<sup>+</sup>].

*4.ii. 3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidina:*

- 30 Partiendo del intermedio 4.i (700 mg) y usando el procedimiento A, se obtuvo el intermedio del título como una espuma anaranjada (400 mg, 80 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 246,4 [M+H<sup>+</sup>].

*4.iii. 6-((R)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:*

- 35 Partiendo del intermedio 4.ii (90 mg) y el compuesto de la Preparación A (157 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (20 mg, 11 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,54 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 4,41 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,68 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 508,2 [M+H<sup>+</sup>].

- 40 **Ejemplo 5: 6-((R)-5-[2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:**

Partiendo del intermedio 2.ii (65 mg) y el compuesto de la Preparación C (118 mg), y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma beige (47 mg, 34 % de rendimiento). MS (ESI, m/z): 521,4 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 6: 6-((R)-5-{2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-ilmetil)-azetidín-1-il]-etil}-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:**

Partiendo del intermedio 4.ii (90 mg) y el compuesto de la Preparación C (148 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma beige (54 mg, 28 % de rendimiento).

5 MS (ESI, m/z): 522,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 7: 6-((R)-5-[4-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-piperidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:**

7.i. éster *terc*-butílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-piperidín-1-carboxílico:

10 Usando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.i, pero partiendo de 7-metoxi-2(1H)-quinolinona (350 mg; comercial) y éster *terc*-butílico del ácido 4-[[metilsulfonil]oxi]metil]-1-piperidincarboxílico (645 mg; comercial), el segundo compuesto de elución se aisló como una espuma incolora (227 mg; 30 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 373,3 [M+H<sup>+</sup>].

7.ii. 4-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-piperidina:

15 Partiendo del intermedio 7.i (327 mg) y usando el procedimiento A, se obtuvo el intermedio del título como una espuma incolora (210 mg, 88 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,55 (td, J = 12,3, 2,6 Hz, 2H), 2,06 (s, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

7.iii. 6-((R)-5-[4-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-piperidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:

20 Partiendo del intermedio 7.ii (70 mg) y el compuesto de la Preparación A (110 mg), y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (53 mg, 38 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,53 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). MS (ESI, m/z): 535,5 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 8: 1-{1-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-ilmetil}-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:**

Partiendo del intermedio 7.ii (70 mg) y el compuesto de la Preparación B (102 mg), y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (48 mg, 37 % de rendimiento).

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,88 (m, 4H), 6,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,21 (m, 6H), 4,03 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 506,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 9: 1-{1-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-ilmetil}-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:**

35 Partiendo del intermedio 7.ii (70 mg) y el compuesto de la Preparación D (94 mg), y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (30 mg, 24 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 480,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 10: 6-((R)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:**

40 10.i. éster *terc*-butílico del ácido 3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-carboxílico:

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.i, pero partiendo de 3,4-dihidro-7-metoxi-2(1H)-quinolinona (preparado de acuerdo con el documento WO 2006/134378; 886 mg) y éster *terc*-butílico del ácido 3-[[metilsulfonil]oxi]metil]-1-azetidincarboxílico (1459 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 02/066470), el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro (1223 mg; 71 % de rendimiento).

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,07 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 6,54 (m, 2H), 4,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,77 (m, 5H), 2,81 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

MS (ESI, m/z): 347,2 [M+H<sup>+</sup>].

10.ii. 3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidina:

Partiendo del intermedio 10.i (1223 mg) y usando el procedimiento A, se obtuvo el intermedio del título como un aceite incoloro (565 mg, 65 % de rendimiento).

5 MS (ESI, m/z): 247,5 [M+H<sup>+</sup>].

10.iii. 6-*[(R)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona*:

Partiendo del intermedio 10.ii (110 mg) y el compuesto de la Preparación A (191 mg), y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (74 mg, 32 % de rendimiento).

10 MS (ESI, m/z): 509,1 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11:** 6-*[(S)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona*:

Partiendo del intermedio 10.ii (HO mg) y el compuesto de la Preparación F (191 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (75 mg, 33 % de rendimiento).

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,53 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,72 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,29 (m, 7H), 2,95 (m, 2H), 2,70 (m, 5H).

MS (ESI, m/z): 509,1 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 12:** 6-*[(R)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona*:

20 Partiendo del intermedio 10.ii (110 mg) y el compuesto de la Preparación E (160 mg), y usando el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (50 mg, 23 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 493,1 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 13:** 6-*[(R)-5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalín-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazín-3-ona*:

25 Partiendo del intermedio 4.ii (90 mg) y el compuesto de la Preparación E (125 mg) y usando el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (20 mg, 11 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 492,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 14:** 1-*[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxín-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-azetidín-3-ilmetil]-7-metoxi-1H-quinoxalín-2-ona*:

30 Partiendo del intermedio 4.ii (90 mg) y el compuesto de la Preparación B (135 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma marrón (22 mg, 12 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 479,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 15:** 6-metoxi-4-*[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il]-4H-pirido[2,3-6]pirazín-3-ona*:

35 15.i. éster *terc-butílico* del ácido 4-(6-metoxi-3-nitro-piridín-2-ilamino)-piperidín-1-carboxílico:

Una mezcla de 4-amino-1-Boc-piperidina (comercial; 6,7 g, 35 mmol), 2-cloro-6-metoxi-3-nitro-piridina (1 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 eq.) en MeCN (100 ml) y DMF (30 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y concentró al vacío.

40 El residuo se recuperó en éter/agua 1:1, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se trituró con EA y se filtró para proporcionar 4,5 g de producto puro. El filtrado se concentró y purificó por CC (Hept/EA 9:1, 4:1, 2:1) para dar otros 4 g de producto. En total se obtuvieron 8,5 g (70 % de rendimiento) de un sólido amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (m, 1H), 8,31 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,47 (m, 9H).

15.ii. éster *terc-butílico* del ácido 4-(3-amino-6-metoxi-piridin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 15.i (8,45 g) en EtOH/EA (1:1; 300 ml) se hidrogenó sobre 10 % Pd/C durante 4 h. El catalizador se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por CC (Hept/EA 1:2), proporcionando un sólido morado (5,4 g, 70 % de rendimiento).

5 MS (ESI, m/z): 323,3 [M+H<sup>+</sup>].

15.iii. éster *terc-butílico* del ácido 4-[3-(etoxicarbonilmetil-amino)-6-metoxi-piridin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico:

Una suspensión del intermedio 15.ii (5,38 g), bromoacetato de etilo (2,9 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,6 g) en DMF/MeCN (1:2, 120 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EA/MeOH (19:1, 200 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por CC (Hept/EA; 2:1 después 1:1) proporcionando un aceite oscuro (5,29 g; 77 % de rendimiento).

10

MS (ESI, m/z): 409,4 [M+H<sup>+</sup>].

15.iv. éster *terc-butílico* del ácido 4-(6-metoxi-3-oxo-3H-pirido[2,3-b]pirazin-4-il)-piperidin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 15.iii (5,26 g) en tolueno (240 ml) se trató con AcOH (1 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (200 ml) y trató con MnO<sub>2</sub> (21,2 g) a ta por 6 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por CC (Hept/EA, 2:1 después 1:1), proporcionando un sólido beige (2,3 g, 49 % de rendimiento).

15

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,77 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

MS (ESI, m/z): 361,4 [M+H<sup>+</sup>].

15.v. 6-metoxi-4-piperidin-4-il-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

Partiendo del intermedio 15.iv (2,30 g) y usando el procedimiento A, se obtuvo el intermedio del título como un sólido amarillo (223 mg, 13 % de rendimiento) después de CC (DCM/MeOH 19:1, después 9:1 + 1 % NH<sub>4</sub>OH).

25 MS (ESI, m/z): 261,2 [M+H<sup>+</sup>].

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

Partiendo del intermedio 15.v (101 mg) y el compuesto de la Preparación A (167 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (71 mg, 35 % de rendimiento).

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,57 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,14 (m, H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,16 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 523,1 [M+H<sup>+</sup>].

35 **Ejemplo 16: 6-metoxi-4-{1-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperidin-4-il}-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio 15.v (100 mg) y el compuesto de la Preparación E (145 mg) y usando el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (64 mg, 32 % de rendimiento).

40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,72 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,33 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 507,2 [M+H<sup>+</sup>].

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

17.i. éster *terc-butílico* del ácido (S)-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico:

45 Usando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.i, pero partiendo de 7-metoxi-2(1H)-quinolinona (preparado de acuerdo con el documento WO 2006/134378; 500 mg) y éster *terc-butílico* del ácido 3-[(metilsulfonil)oxi]metil]-1-pirrolidincarboxílico (797 mg; preparado de acuerdo con J. Med. Chem. (1999), 42, 677-690), el segundo compuesto

de elución se aisló como un aceite incoloro (240 mg; 23 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,45 (m, 9H).

17.ii. (S)-7-metoxi-1-pirrolidin-3-ilmetil-1H-quinolin-2-ona:

5 Partiendo del intermedio 17.i (220 mg) y usando el procedimiento A, se obtuvo el intermedio del título como un aceite incoloro (120 mg, 75 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,62 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,02 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

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

Partiendo del intermedio 17.ii (100 mg) y el compuesto de la Preparación A (151 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (8 mg, 4 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 521,2 [M+H<sup>+</sup>].

15 **Ejemplo 18:** 6-*[(R)-5-[(RS)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:

18.i. éster terc-butílico del ácido rac-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carboxílico:

20 Una solución de 7-metoxi-1H-quinolin-2-ona (650 mg, 3,7 mmol) y éster terc-butílico del ácido 1-oxa-5-aza-espiro[2,4]heptan-5-carboxílico (1 eq., comercial) en DMF (10 ml) se trató con CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 eq.) y se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla se dividió entre EA y agua, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, secó sobre MgSO<sub>4</sub> y concentró. El producto se purificó por CC (EA/Hept 1:1, EA) para dar el intermedio deseado como un aceite amarillento (650 mg, 47 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (m, 6H), 1,40 (s a., 9H).

18.ii. rac-1-(3-hidroxi-pirrolidin-3-ilmetil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:

25 Partiendo del intermedio 18.i (600 mg) y usando el procedimiento A, se obtuvo el intermedio del título como un aceite incoloro (440 mg, 100 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,21 (m, 5H), 2,01 (m, 2H).

30 18.iii. 6-*[(R)-5-[(RS)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:

Partiendo del intermedio 18.ii (100 mg) y el compuesto de la Preparación A (142 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el intermedio del título como un sólido beige (41 mg, 21 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 537,2 [M+H<sup>+</sup>].

35 **Ejemplo 19:** 6-*[(S)-5-[(RS)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:

Partiendo del intermedio 18.ii (100 mg) y el compuesto de la Preparación F (142 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (31 mg, 16 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 537,2 [M+H<sup>+</sup>].

40 **Ejemplo 20:** 6-*[(S)-5-[2-[(RS)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:

Partiendo del intermedio 18.ii (100 mg) y el compuesto de la Preparación G (147 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido gris (10 mg, 5 % de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 551,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 21: 6-((R)-5-{2-[(RS)-3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio 18.ii (100 mg) y el compuesto de la Preparación C (147 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (47 mg, 23 % de rendimiento).

5 MS (ESI, m/z): 551,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 22: 4-{1-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-piperidin-4-il}-6-metoxi-4H-pirido[2,3-6]pirazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio 15.v (143 mg) y el compuesto de la Preparación B (218 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (82 mg, 30 % de rendimiento).

10 MS (ESI, m/z): 494,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 23: 6-metoxi-4-(1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-piperidin-4-il)-4H-pirido[2,3-6]pirazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio 15.v (130 mg) y el compuesto de la Preparación G (222 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (201 mg, 75 % de rendimiento).

15 MS (ESI, m/z): 537,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 24: 4-{1-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-piperidin-4-il}-6-metoxi-4H-pirido[2,3-6]pirazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio 15.v (143 mg) y el compuesto de la Preparación D (202 mg) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (41 mg, 16 % de rendimiento).

20 MS (ESI, m/z): 468,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 25: 6-metoxi-4-(1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-piperidin-4-il)-4H-pirido[2,3-6]pirazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio 15.v (130 mg) e intermedio C.v (204 mg) y usando el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (137 mg, 51 % de rendimiento).

25 MS (ESI, m/z): 537,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención*****Ensayos in vitro***Procedimientos experimentales

30 Se determinaron las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM; mg/l) en Caldo Mueller-Hinton ajustado de catión por un procedimiento de microdilución siguiendo la descripción dada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", normativa aprobada, 7a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, EE.UU., 2006,

Resultados:

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

Los resultados de la prueba antibacteriana típicos se dan en la tabla a continuación (CIM en mg/l).

N.º de Ejemplo	CIM para <i>M. catarrhalis</i> A894	N.º de Ejemplo	CIM para <i>M. catarrhalis</i> A894
1	≤ 0,031	14	0,25
2	≤ 0,031	15	≤ 0,031
3	0,063	16	≤ 0,031
4	≤ 0,031	17	≤ 0,031
5	≤ 0,031	18	≤ 0,031
6	≤ 0,031	19	≤ 0,031
7	≤ 0,031	20	≤ 0,031

ES 2 628 091 T3

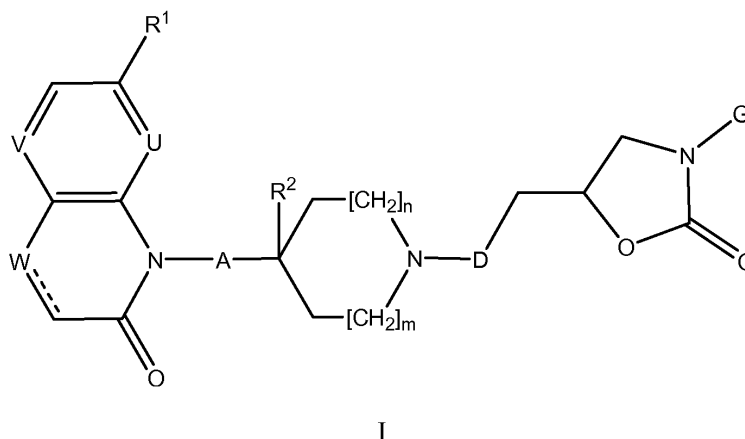
(continuación)

<b>N.º de Ejemplo</b>	<b>CIM para <i>M. catarrhalis</i> A894</b>	<b>N.º de Ejemplo</b>	<b>CIM para <i>M. catarrhalis</i> A894</b>
8	1	21	≤ 0,031
9	1	22	≤ 0,031
10	≤ 0,031	23	≤ 0,031
11	≤ 0,031	24	≤ 0,031
12		25	≤ 0,031
12	≤ 0,031		



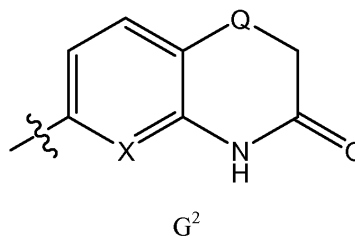
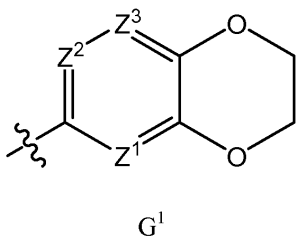
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

- 5 R<sup>1</sup> representa alcoxi o halógeno;  
 U y V cada uno independientemente representa CH o N;  
 "----" es un enlace o está ausente;  
 W representa CH o N o, cuando "----" está ausente, W representa CH<sub>2</sub> o NH, con la condición que U, V y W no todos representen N;
- 10 A representa un enlace o CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>2</sup> representa H o, siempre que A sea CH<sub>2</sub>, puede también representar OH;  
 m y n cada uno independientemente representa 0 o 1;  
 D representa CH<sub>2</sub> o un enlace;
- 15 G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para con sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno, o G es uno de los grupos G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup>

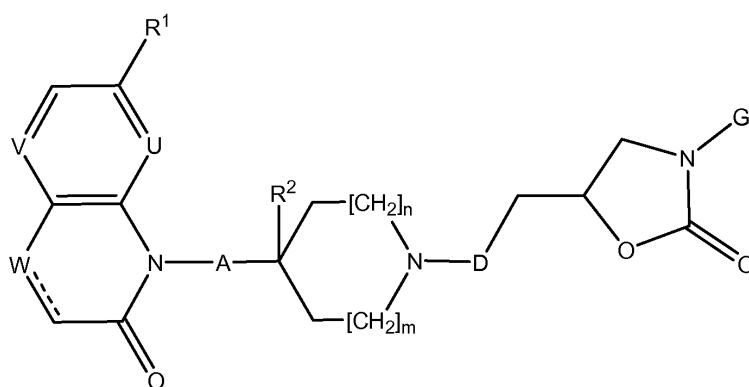


en los que

- 20 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> cada uno representa CH, o Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> cada uno representa CH y Z<sup>3</sup> representa N, o Z<sup>1</sup> representa CH, Z<sup>2</sup> representa N y Z<sup>3</sup> representa CH o N, o Z<sup>1</sup> representa N y Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> cada uno representa CH; y  
 X representa N o CH y Q representa O u S;  
 entendiéndose que si m y n cada uno representa 0, entonces A representa CH<sub>2</sub>;

o una sal de dicho compuesto.

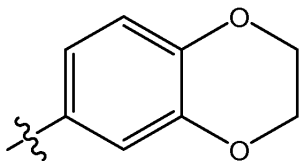
2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I<sub>CE</sub>



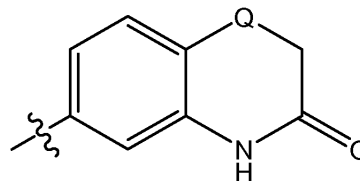
I<sub>CE</sub>

en la que

- R<sup>1</sup> representa alcoxi;  
 V representa CH;  
 5 U y W cada uno representa CH y "----" es un enlace, o U representa CH, W representa N y "----" es un enlace, o U y W cada uno representa N y "----" es un enlace, o U representa CH, W representa CH<sub>2</sub> y "----" está ausente;  
 A representa un enlace o CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>2</sup> representa H o, siempre que A sea CH<sub>2</sub>, puede también representar OH;  
 10 m y n cada uno independientemente representa 0 o 1;  
 D representa CH<sub>2</sub> o un enlace;  
 G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez en una posición meta y una vez en la posición para con sustituyentes seleccionados de alquilo y halógeno, o G es uno de los grupos G<sup>1'</sup> y G<sup>2'</sup>



G<sup>1'</sup>

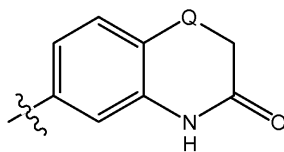


G<sup>2'</sup>

- 15 en las que Q representa O u S;  
 entendiéndose que si m y n cada uno representa 0, entonces A representa CH<sub>2</sub>;

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>1</sup> es metoxi;  
 o una sal de dicho compuesto.
4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que "----" es un enlace;  
 20 o una sal de dicho compuesto.
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que "----" está ausente;  
 o una sal de dicho compuesto.
6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A representa un enlace;  
 o una sal de dicho compuesto.
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A representa CH<sub>2</sub>;  
 25 o una sal de dicho compuesto.
8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R<sup>2</sup> representa OH;  
 o una sal de dicho compuesto.
9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que G es un grupo de fórmula



en la que Q representa O u S,  
o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se selecciona de los siguientes:

- 5 - 6- $\{(R)\}$ -5-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 - 6-  $\{(R)\}$ -5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 10 - 1-  $\{1-[(R)\}$ -3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-azetidín-3-ilmetil)-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona;  
 - 6-  $\{(R)\}$ -5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 - 6- $\{(R)\}$ -5-[2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 15 - 6- $\{(R)\}$ -5-[2-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalin-1-ilmetil)-azetidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 - 6- $\{(R)\}$ -5-[4-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-piperidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 - 1- $\{1-[(R)\}$ -3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-ilmetil)-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona;  
 20 - 1- $\{1-[(R)\}$ -3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-ilmetil)-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona;  
 - 6- $\{(R)\}$ -5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 - 6- $\{(S)\}$ -5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 25 - 6- $\{(R)\}$ -5-[3-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;  
 - 6-  $\{(R)\}$ -5-[3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinoxalin-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;  
 - 1-  $\{1-[(R)\}$ -3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-azetidín-3-ilmetil)-7-metoxi-1*H*-quinoxalin-2-ona;  
 30 - 6-metoxi-4- $\{1-[(R)\}$ -2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;  
 - 6-metoxi-4- $\{1-[(R)\}$ -2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;  
 35 - 6-  $\{(R)\}$ -5- $\{(R)\}$ -3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 - 6- $\{(R)\}$ -5-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 40 - 6- $\{(S)\}$ -5-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 - 6- $\{(S)\}$ -5-[2-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 - 6- $\{(R)\}$ -5-[2-[3-hidroxi-3-(7-metoxi-2-oxo-2*H*-quinolin-1-ilmetil)-pirrolidín-1-il]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazín-3-ona;  
 45 - 4- $\{1-[(R)\}$ -3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;  
 - 6-metoxi-4-(1- $\{2-[(R)\}$ -2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-il)-etil]-piperidín-4-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;  
 50 - 4- $\{1-[(R)\}$ -3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidín-5-ilmetil]-piperidín-4-il)-6-metoxi-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;  
 - 6-metoxi-4-(1- $\{2-[(R)\}$ -2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-il)-etil]-piperidín-4-il)-4*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-3-ona;

o una sal de dicho compuesto.

- 55 11. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

12. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 5 13. Uso de un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.
14. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.