

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 824**

51 Int. Cl.:

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2014 PCT/GB2014/050164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14114929**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2014 E 14702642 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2948461**

54 Título: **Compuestos y procedimientos para tratar infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

23.01.2013 US 201361755537 P
30.07.2013 US 201361859910 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.08.2020

73 Titular/es:

ENTASIS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
3rd Floor, 1 Ashley Road, Altrincham
Cheshire WA14 2DT, GB

72 Inventor/es:

BASARAB, GREGORY, STEVEN;
GOWRAVARAM, MADHUSUDHAN, REDDY;
HAUCK, SHEILA, IRENE y
ZHOU, FEI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 780 824 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

Compuestos y procedimientos para tratar infecciones bacterianas

5 **Listado de secuencias**

La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que se ha presentado electrónicamente en formato ASCII. Dicha copia ASCII, creada el 6 de enero de 2014, se llama 200070-WO-PCT_SL.txt y tiene un tamaño de 772 bytes.

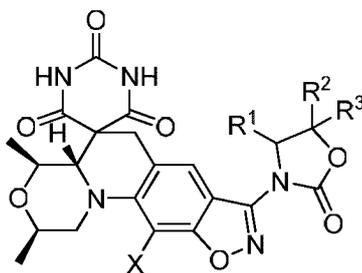
10 **Antecedentes de la invención**

La tolerancia y la resistencia a los antibióticos se han convertido en una amenaza seria para el tratamiento con éxito de muchas infecciones bacterianas comunes. De hecho, según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) provoca la muerte de más americanos cada año que el enfisema, el VIH/SIDA, la enfermedad de Parkinson y los homicidios combinados. No solo está aumentando la resistencia a múltiples fármacos en patógenos infecciosos comunes de tipo Gram-positivo y Gram-negativo, tales como las especies *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Enterobacter*, sino que además se ha observado resistencia en *Salmonella* y *Clostridium difficile*, así como también cada vez más en *Neisseria gonorrhoeae* (Gerard D. Wright, "Antibiotics: A New Hope," 19 (2012) 3-10). Debido a este aumento de la resistencia, el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos constituye una necesidad médica primordial.

Sumario

Se siguen necesitando nuevas terapias para el tratamiento de infecciones bacterianas. La presente invención proporciona compuestos nuevos para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

Donde

35 X es flúor o cloro;

R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fenilo, -C≡N, tetrahidropirano, *N*-metil-1,2,4-triazolilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, ciclopropilo, -C≡CH, -CH=CH₂ y alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más de: -OR¹⁰, halógeno, -C≡N, -N₃, -SO₂CH₃, -SCH₃, -CH=CH₂, -CH=NOR¹¹ y fenilo;

40 R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -C≡N, piridinilo, alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno, -OR²⁰ y -CH=NOR²¹;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R¹⁰ se selecciona independientemente en cada caso del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y -(CH₂)₂OCH₃; y

45 R¹¹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Los presentes inventores desvelan un procedimiento para tratar una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

55 Los presentes inventores desvelan el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, en la elaboración de un medicamento para tratar una infección bacteriana.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

5 Los presentes inventores desvelan un procedimiento para inhibir una ADN-girasa bacteriana en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la inhibición de una ADN-girasa bacteriana.

Los presentes inventores desvelan el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para inhibir una ADN-girasa bacteriana.

15 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la inhibición de una ADN-girasa bacteriana.

Breve descripción de los dibujos

20 La **Figura 1** es una gráfica que ilustra la efectividad del Ejemplo 5 en un modelo de lesión en el muslo inducido por *S. aureus* USA100 en ratones CD1 neutropénicos.

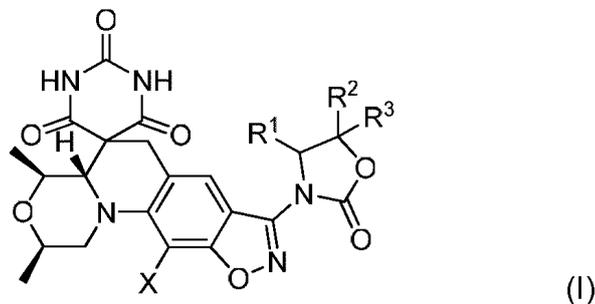
La **Figura 2** es una gráfica que ilustra la efectividad del Ejemplo 5 en un modelo de lesión en el muslo inducido por *S. pyogenes* ATCC12384 en ratones neutropénicos.

25

Descripción detallada de la invención

Compuestos

30 La presente invención proporciona, al menos en parte, compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, de fórmula (I):



35 Donde

X es flúor o cloro;

40 R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fenilo, -C≡N, tetrahidropirano, N-metil-1,2,4-triazolilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, ciclopropilo, -C≡CH, -CH=CH₂ y alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más de: -OR¹⁰, halógeno, -C≡N, -N₃, -SO₂CH₃, -SCH₃, -CH=CH₂, -CH=NOR¹¹ y fenilo;

R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -C≡N, piridinilo, alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno, -OR²⁰ y -CH=NOR²¹;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

45 R¹⁰ se selecciona independientemente en cada caso del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y -(CH₂)₂OCH₃; y

R¹¹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

50 En un aspecto, R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, -CH₂-fenilo, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂CH=CH₂, tetrahidropirano, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₃F, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₃F, -CH=CH₂, -C≡N, -CH=NOCH₃, -CH₂SCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -CH₂N₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O(CH₂)₂OCH₃, ciclopropilo, piridinilo, -CH(CH₃)OCH₃, pirimidinilo, pirazinilo, -C≡CH, N-metil-1,2,4-triazolilo, -CH(OH)CH₃, -CH=NOH o -CH₂OH.

55 En un aspecto, R² es hidrógeno, metilo, etilo, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH=NOH, piridinilo, -C≡N o -CH=NHOCH₃.

En un aspecto, R³ es hidrógeno o metilo.

- En un aspecto, R¹⁰ es hidrógeno, metilo, etilo o $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$.
- 5 En un aspecto, R¹¹ es hidrógeno o metilo.
- En un aspecto, R²⁰ es hidrógeno, metilo o etilo.
- En un aspecto, R²¹ es hidrógeno o metilo.
- 10 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor y R¹, R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es metilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 15 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es metilo.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es etilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 20 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es $-\text{CH}_2$ -fenilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es hidrógeno y R² y R³ son, cada uno de ellos, metilo.
- 25 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es etilo.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es $-\text{CH}_2\text{F}$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 30 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es $-\text{CH}_2\text{F}$.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es cloro, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.
- 35 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es cloro, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es metilo.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R² son, cada uno de ellos, metilo y R³ es hidrógeno.
- 40 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es $-\text{CH}_2\text{OH}$.
- 45 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es tetrahidropiraniilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 50 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es $-(\text{CH}_2)_3\text{F}$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es cloro, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es $-\text{CH}_2\text{F}$.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es cloro, R¹ es $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 55 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es cloro, R¹ es $-(\text{CH}_2)_3\text{F}$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es $-\text{CH}=\text{CH}_2$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 60 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es $-\text{CH}=\text{NOH}$.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es $-\text{C}\equiv\text{N}$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 65 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es -CH=NHOCH₃.

5 También se desvela en el presente documento, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es -CH₂N₃.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH₂SCH₃ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

10 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH₂SO₂CH₃ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH₂N₃ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

15 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH₂OCH₂CH₃ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH₂O(CH₂)₂OCH₃ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

20 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CHF₂ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es ciclopropilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

25 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es piridinilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es piridinilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

30 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH(CH₃)OCH₃ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es pirimidinilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es pirazinilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

35 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -C≡CH y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es cloro, R¹ es metilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

40 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es *N*-metil-1,2,4-triazolilo y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH(OH)CH₃ y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

45 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH(OH)CH₂OH y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH=NOH y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

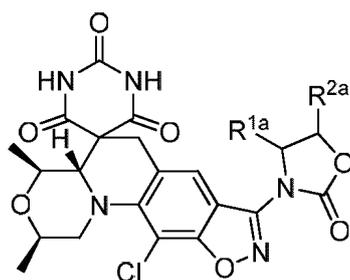
50 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno y R² es -C≡N.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH₂OCH₃, R² es metilo y R³ es hidrógeno.

55 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH₂F, R² es metilo y R³ es hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), X es flúor, R¹ es -CH₂OH y R² y R³ son, cada uno de ellos, hidrógeno.

60 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) presenta la estructura de la fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(Ia)

Donde

- 5 R^{1a} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con halógeno o OR^{11a} ; R^{2a} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con halógeno o OR^{21a} ; y R^{11a} y R^{21a} son independientemente en cada caso hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

En un aspecto, R^{1a} es hidrógeno, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_3F$ o metilo.

10

En un aspecto, R^{2a} es $-CH_2OCH_3$, metilo, $-CH_2F$ o hidrógeno.

En un aspecto, R^{11a} es hidrógeno o metilo.

15

En un aspecto, R^{21a} es hidrógeno o metilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ia), R^{1a} es hidrógeno y R^{2a} es $-CH_2OCH_3$.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ia), R^{1a} es hidrógeno y R^{2a} es metilo.

20

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ia), R^{1a} es hidrógeno y R^{2a} es $-CH_2F$.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ia), R^{1a} es $-(CH_2)_3OH$ y R^{2a} es hidrógeno.

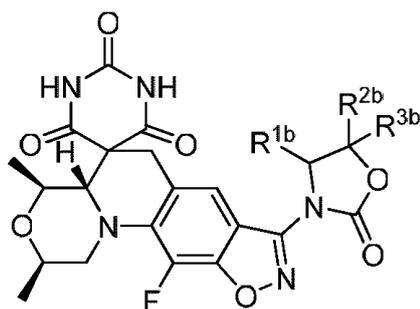
25

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ia), R^{1a} es $-(CH_2)_3F$ y R^{2a} es hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ia), R^{1a} es metilo y R^{2a} es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) presenta la estructura de la fórmula (Ib):

30



(Ib)

Donde

- 35 R^{1b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fenilo, $-C\equiv N$, tetrahidropirano, 1,2,4-triazolilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, ciclopropilo, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$ y alquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con uno o más de: OR^{10b} , halógeno, $-C\equiv N$, $-N_3$, $-SO_2CH_3$, $-SCH_3$, $-CH=CH_2$, $-CH=NOR^{11}$ y fenilo; R^{2b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno, OR^{20b} y $CH=NOR^{21b}$;
- 40 R^{3b} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- R^{10b} se selecciona independientemente en cada caso del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y $-(CH_2)_2OCH_3$; y R^{11b} , R^{20b} y R^{21b} se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

- 45 En un aspecto, R^{1b} es hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, $-CH_2$ -fenilo, $-CH_2F$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH=CH_2$, tetrahidropirano,

$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{F}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, ciclopropilo, piridinilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, pirimidinilo, pirazinilo, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, *N*-metil-1,2,4-triazolilo, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{NOH}$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$.

- 5 En un aspecto, R^{2b} es hidrógeno, metilo, etilo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, piridinilo, $-\text{C}\equiv\text{N}$ o $-\text{CH}=\text{NHOCH}_3$.
 En un aspecto, R^{3b} es hidrógeno o metilo.
 En un aspecto, R^{10b} es hidrógeno, metilo, etilo o $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$.
- 10 En un aspecto, R^{11b} es hidrógeno o metilo.
 En un aspecto, R^{20b} es hidrógeno, metilo o etilo.
- 15 En un aspecto, R^{21b} es hidrógeno o metilo.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es metilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es metilo.
- 20 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es etilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es fenilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 25 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-\text{CH}_2$ -fenilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es hidrógeno y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, metilo.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es etilo.
- 30 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-\text{CH}_2\text{F}$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 35 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es $-\text{CH}_2\text{F}$.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{2b} son, cada uno de ellos, metilo y R^{3b} es hidrógeno.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 40 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es $-\text{CH}_2\text{OH}$.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es tetrahidropiranilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 45 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-(\text{CH}_2)_3\text{F}$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 50 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-\text{CH}=\text{CH}_2$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es $-\text{CH}=\text{NOH}$.
- 55 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-\text{C}\equiv\text{N}$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es $-\text{CH}=\text{NHOCH}_3$.
- 60 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es $-\text{CH}_2\text{N}_3$.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.
- 65 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH₂N₃ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH₂OCH₂CH₃ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

5 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH₂O(CH₂)₂OCH₃ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CHF₂ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

10 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es ciclopropilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es piridinilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (I), R^{1b} es piridinilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

15 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH(CH₃)OCH₃ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es pirimidinilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

20 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es pirazinilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -C≡CH y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

25 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es *N*-metil-1,2,4-triazolilo y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH(OH)CH₃ y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH(OH)CH₂OH y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

30 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH=NOH y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

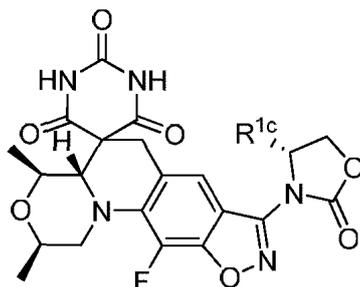
En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno y R^{2b} es -C≡N.

35 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH₂OCH₃, R^{2b} es metilo y R^{3b} es hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH₂F, R^{2b} es metilo y R^{3b} es hidrógeno.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ib), R^{1b} es -CH₂OH y R^{2b} y R^{3b} son, cada uno de ellos, hidrógeno.

40 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) presenta la estructura de la fórmula (Ic) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(Ic)

45 donde

R^{1c} es fenilo, *N*-metil-1,2,4-triazolilo, tetrahidropiranilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo o alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más de: fenilo, halógeno, -N₃ o OR^{10c}; y

50 R^{10c} es en cada caso hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En un aspecto, R^{1c} es metilo, etilo, fenilo, -CH₂-fenilo, -CH₂F, -CH₂OCH₃, tetrahidropiranilo, -CH₂N₃, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, -CH(CH₃)OCH₃, *N*-metil-1,2,4-triazolilo o -CH₂OH.

55 En un aspecto, R^{10c} es hidrógeno o metilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es metilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es etilo.

5 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es fenilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es -CH₂-fenilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es -CH₂F.

10

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es -CH₂OCH₃.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es tetrahidropirano.

15 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es -CH₂N₃.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es piridinilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es pirimidinilo.

20

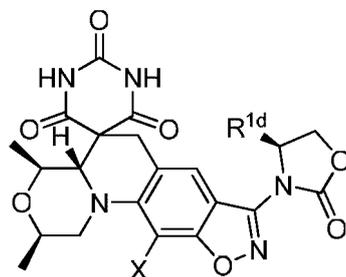
En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es pirazinilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es -CH(CH₃)OCH₃.

25 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es *N*-metil-1,2,4-triazolilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ic), R^{1c} es -CH₂OH.

30 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) presenta la estructura de la fórmula (Id) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(Id)

donde

35

X es cloro o flúor;

R^{1d} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fenilo, -C≡N, tetrahidropirano, *N*-metil-1,2,4-triazolilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, ciclopropilo, -C≡CH, -CH=CH₂ y alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más de: -OR^{10d}, halógeno, -C≡N, -N₃, -SO₂CH₃, -SCH₃, -CH=CH₂, -CH=NOR^{11d} y fenilo;

40

R^{10d} se selecciona independientemente en cada caso del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y -(CH₂)₂OCH₃; y

R^{11d} es independientemente en cada caso hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

45 En un aspecto, R^{1d} es metilo, etilo, fenilo, -CH₂-fenilo, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂CH=CH₂, tetrahidropirano, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₃F, -CH=CH₂, -C≡N, -CH=NOCH₃, -CH₂SCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -CH₂N₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O(CH₂)₂OCH₃, piridinilo, -CH(CH₃)OCH₃, pirimidinilo, pirazinilo, -C≡CH, *N*-metil-1,2,4-triazolilo, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)CH₂OH o -CH=NOH.

50 En un aspecto, R^{10d} es hidrógeno, metilo o etilo.

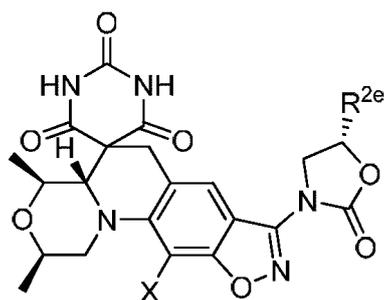
En un aspecto, R^{10d} es hidrógeno o metilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es metilo.

55

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es etilo.

- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es fenilo.
- 5 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH₂-fenilo.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH₂F.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH₂OCH₃.
- 10 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH₂CH=CH₂.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es tetrahidropiraniolo.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -(CH₂)₂OH.
- 15 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -(CH₂)₂F.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es cloro y R^{1d} es -(CH₂)₃OH.
- 20 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es cloro y R^{1d} es -(CH₂)₃F.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -(CH₂)₃OH.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH=CH₂.
- 25 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -(CH₂)₃OH.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -C≡N.
- 30 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH=NOCH₃.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH₂SCH₃.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH₂SO₂CH₃.
- 35 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH₂N₃.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH₂OCH₂CH₃.
- 40 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH₂O(CH₂)₂OCH₃.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CHF₂.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es piridinilo.
- 45 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH(CH₃)OCH₃.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es pirimidinilo.
- 50 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es pirazinilo.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -C≡CH.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es cloro y R^{1d} es metilo.
- 55 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es *N*-metil-1,2,4-triazolilo.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH(OH)CH₃.
- 60 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH(OH)CH₂OH.
- En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Id), X es flúor y R^{1d} es -CH=NOH.
- En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) presenta la estructura de la fórmula (Ie) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:
- 65

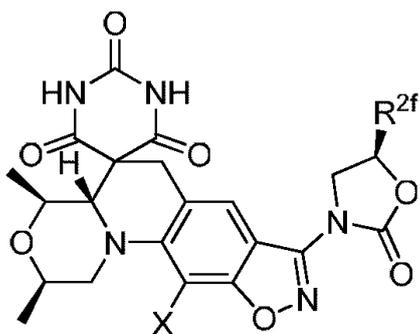


(Ie)

donde

- 5 X es cloro o flúor;
 R^{2e} se selecciona del grupo constituido por piridinilo, $-C\equiv N$ o alquilo C_1-C_3 , donde el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con uno o más de: OR^{20e} , halógeno y $CH=NOR^{21e}$; y R^{20e} y R^{21e} son independientemente en cada caso hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .
- 10 En un aspecto, R^{2e} es metilo, etilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, $-CH_2N_3$, piridinilo, $-CH=NOH$ o $-CH=NOCH_3$.
 En un aspecto, R^{20e} es hidrógeno o metilo.
 En un aspecto, R^{21e} es hidrógeno o metilo.
- 15 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es flúor y R^{2e} es metilo.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es flúor y R^{2e} es etilo.
- 20 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es cloro y R^{2e} es $-CH_2OCH_3$.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es cloro y R^{2e} es metilo.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es flúor y R^{2e} es $-CH_2OCH_3$.
- 25 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es flúor y R^{2e} es $-CH_2OH$.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es flúor y R^{2e} es $-CH_2F$.
- 30 Se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula (Ie) donde X es flúor y R^{2e} es $-CH_2N_3$.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es flúor y R^{2e} es piridinilo.
 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es flúor y R^{2e} es $-CH=NOH$.
- 35 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ie), X es flúor y R^{2e} es $-CH=NOCH_3$.
 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) presenta la estructura de la fórmula (If) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

40



(If)

donde

X es cloro o flúor;

R^{2f} es piridinilo o alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o -OR^{20f}; y

R^{20f} es independientemente en cada caso hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

5 En un aspecto, R^{2f} es metilo, etilo, -CH₂F, -CH₂OCH₃ o -CH₂OH.

En un aspecto, R^{20f} es hidrógeno o metilo.

10 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (If), X es flúor y R^{2f} es metilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (If), X es flúor y R^{2f} es etilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (If), X es flúor y R^{2f} es -CH₂F.

15 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (If), X es cloro y R^{2f} es -CH₂OCH₃.

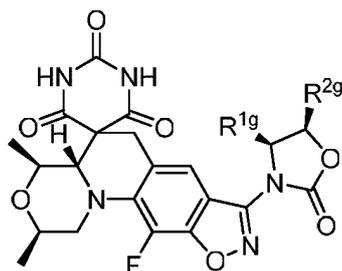
En un aspecto, en el compuesto de fórmula (If), X es cloro y R^{2f} es metilo.

20 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (If), X es flúor y R^{2f} es -CH₂OH.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (If), X es cloro y R^{2f} es -CH₂F.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (If), X es flúor y R^{2f} es -CH₂OCH₃.

25 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) presenta la estructura de la fórmula (Ig) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(Ig)

30 donde

R^{1g} es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno y OR^{10g};

R^{2g} es alquilo C₁-C₃; y

35 R^{10g} es independientemente en cada caso hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En un aspecto, R^{1g} es metilo, -CH₂OCH₃ o -CH₂F.

En un aspecto, R^{2g} es metilo.

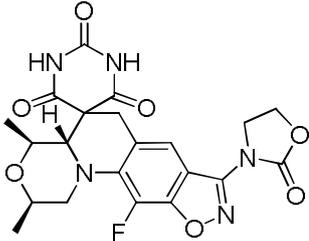
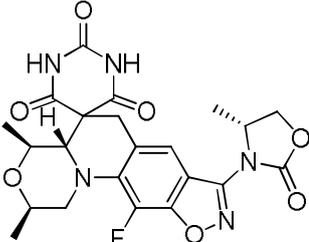
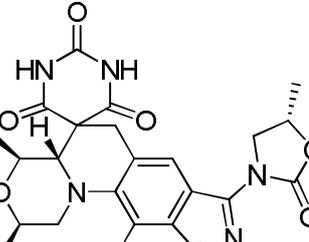
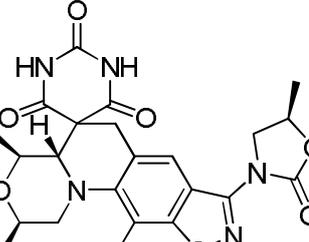
40 En un aspecto, R^{10g} es hidrógeno o metilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ig), X es flúor, R^{1g} y R^{2d} son, cada uno de ellos, metilo.

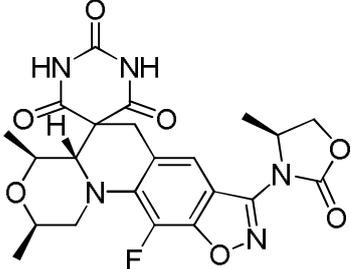
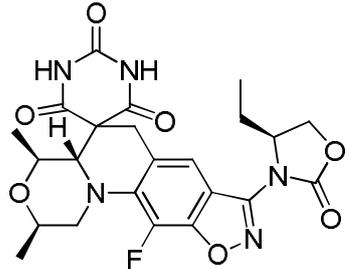
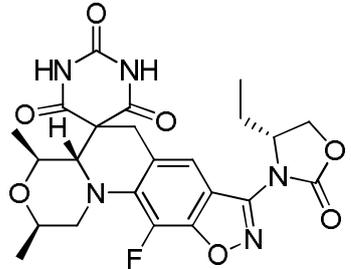
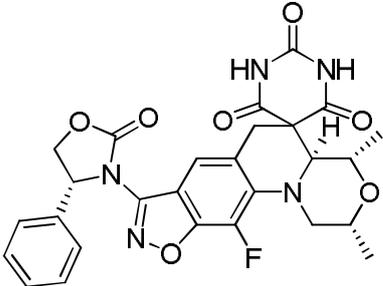
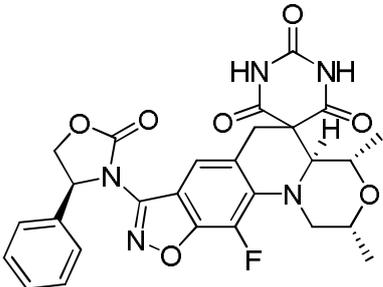
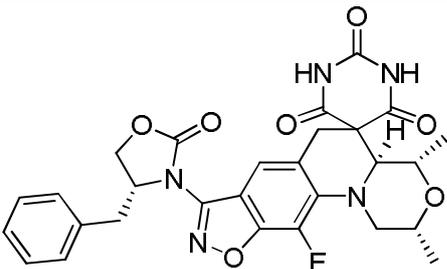
45 En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ig), X es flúor, R^{1g} es -CH₂OCH₃ y R^{2d} es metilo.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (Ig), X es flúor, R^{1g} es -CH₂F y R^{2d} es metilo.

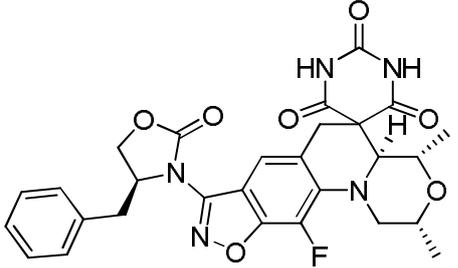
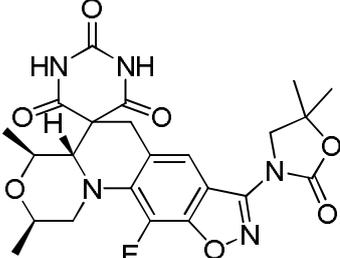
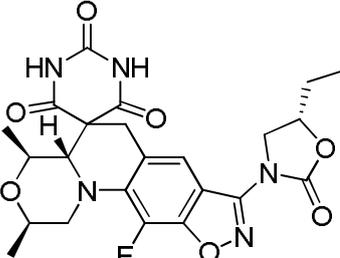
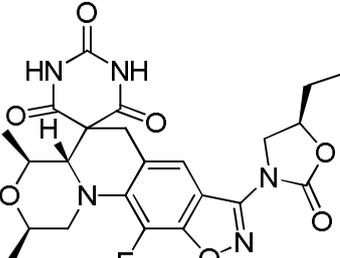
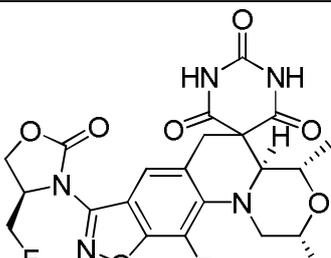
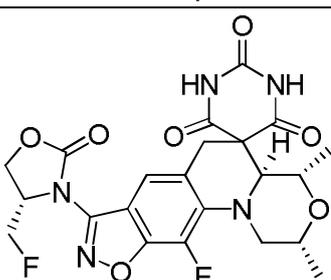
50 En un aspecto, la presente invención proporciona, al menos en parte, los siguientes compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4<i>R</i>)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(5<i>S</i>)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(5<i>R</i>)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>

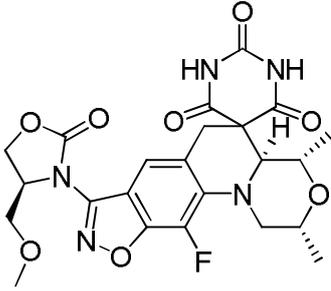
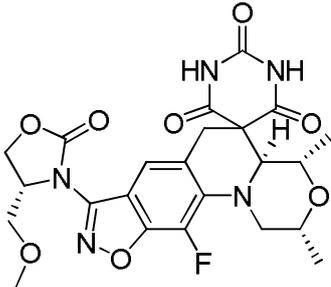
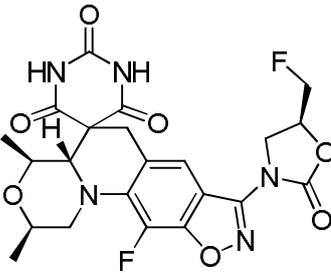
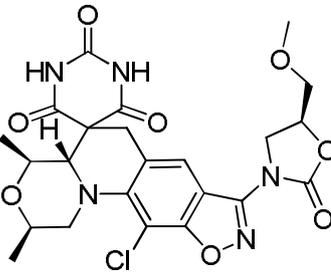
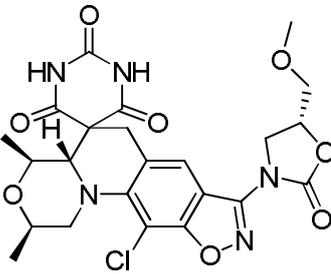
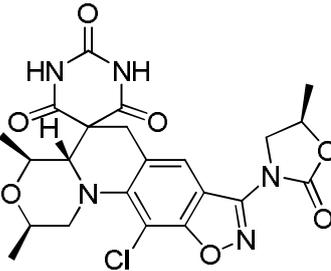
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4<i>S</i>)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-[(4<i>S</i>)-4-Etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-[(4<i>R</i>)-4-Etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4<i>R</i>)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4<i>S</i>)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-[(4<i>R</i>)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>

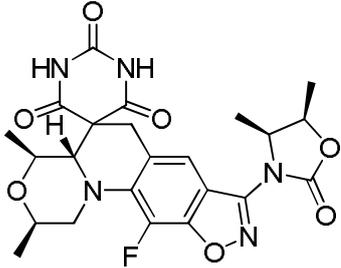
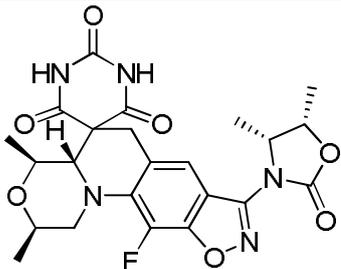
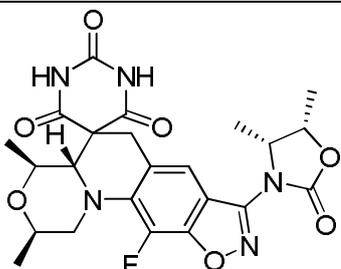
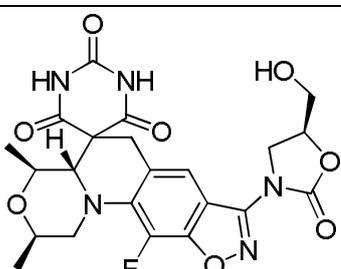
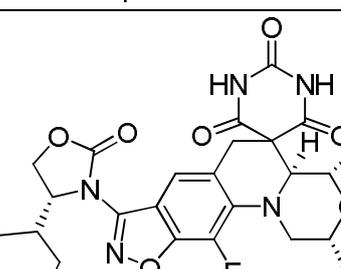
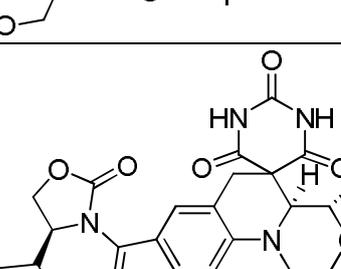
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-[(4<i>S</i>)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-(5,5-Dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-[(5<i>S</i>)-5-Etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-[(5<i>R</i>)-5-Etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-[(4<i>S</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>

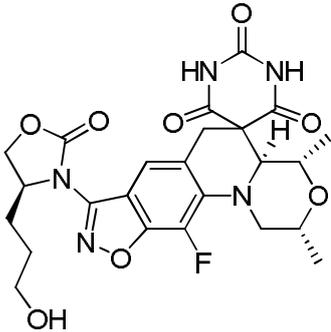
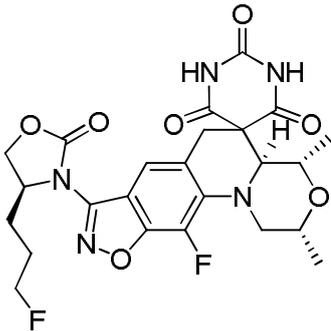
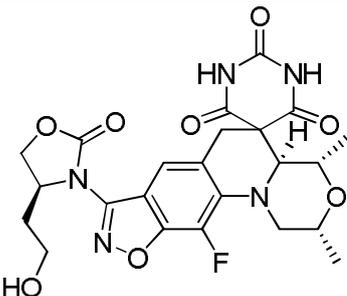
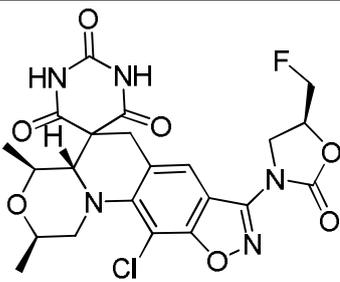
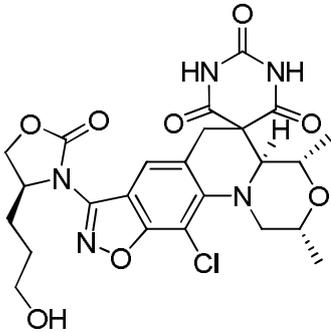
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-[(4<i>S</i>)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-[(4<i>R</i>)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((<i>S</i>)-5-(fluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Cloro-8-[(5<i>S</i>)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Cloro-8-[(5<i>R</i>)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>((2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Cloro-2,4-dimetil-8-((<i>R</i>)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>

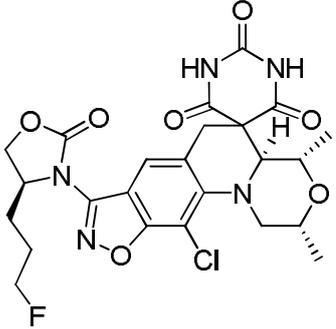
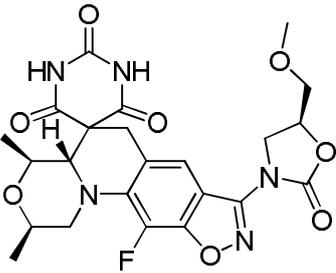
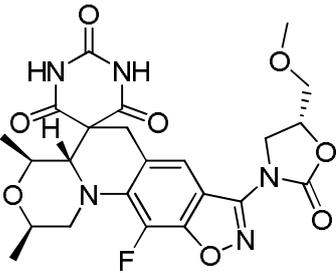
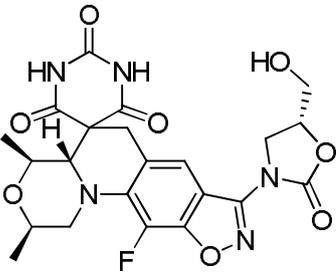
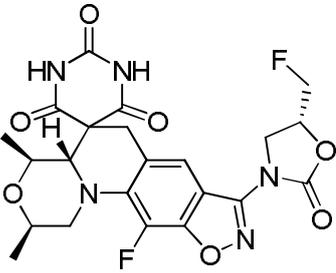
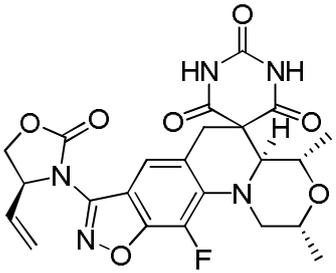
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((4<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,5-Dimetil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((4<i>R</i>,5<i>S</i>)-4,5-Dimetil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((<i>S</i>)-4-Alil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((<i>S</i>)-5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>((2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((4<i>R</i>-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((4<i>S</i>-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>

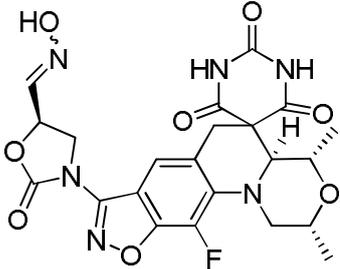
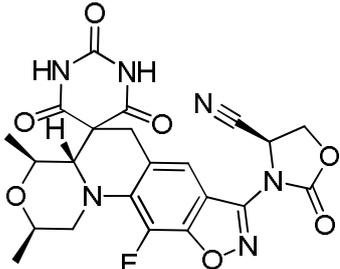
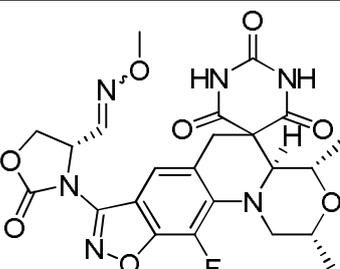
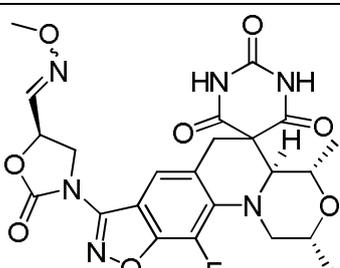
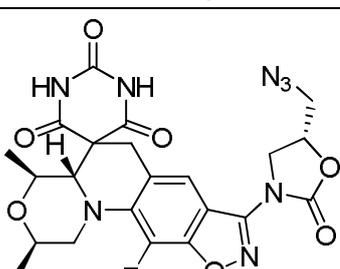
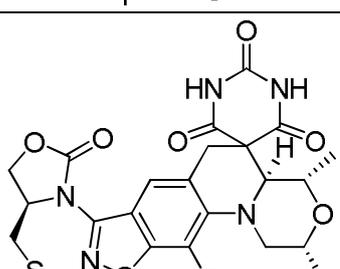
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((<i>S</i>)-4-(3-hidroxiopropil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((<i>S</i>)-4-(3-fluoropropil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((<i>S</i>)-4-(2-hidroxietyl)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Cloro-8-((<i>S</i>)-5-(fluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Cloro-8-((<i>S</i>)-4-(3-hidroxiopropil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>

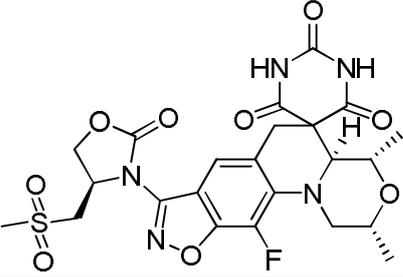
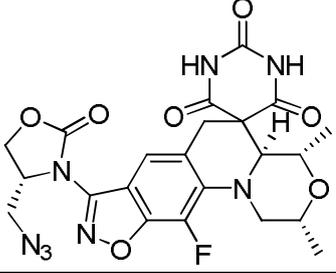
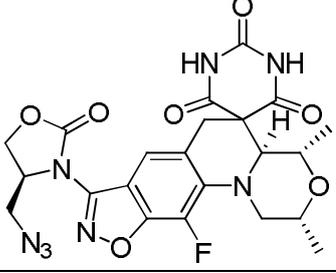
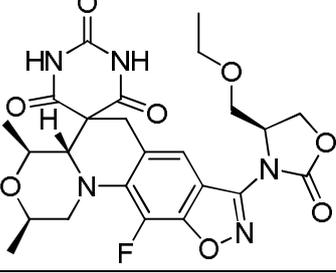
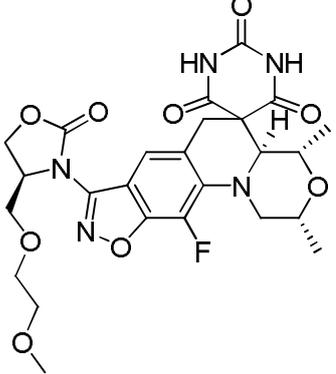
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Cloro-8-((<i>S</i>)-4-(3-fluoropropil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((5<i>S</i>)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((5<i>R</i>)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((5<i>R</i>)-5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((5<i>R</i>)-5-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>S</i>)-2-oxo-4-viniloxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>

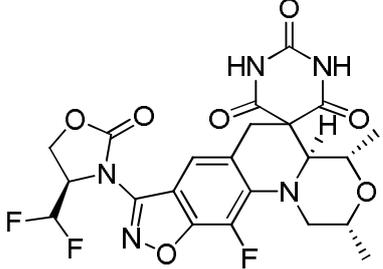
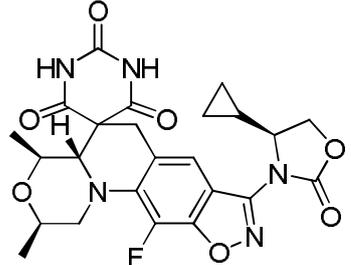
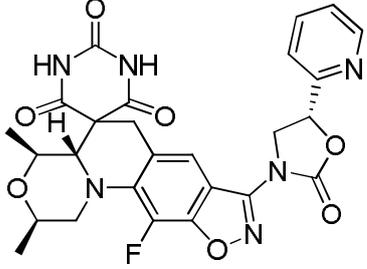
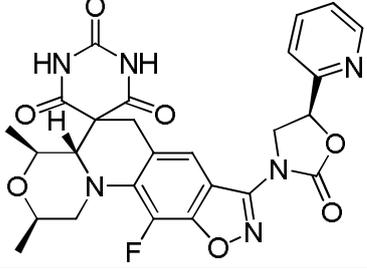
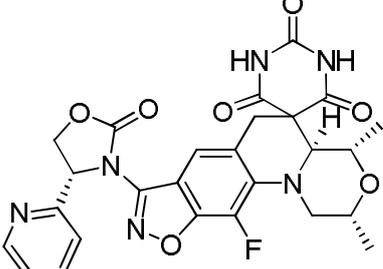
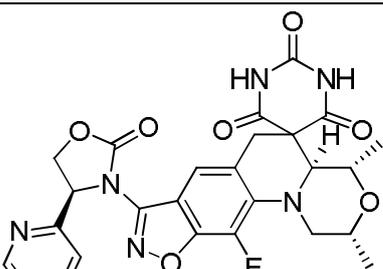
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((5<i>R</i>)-5-[(hidroxiimino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'-(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(4<i>S</i>)-3-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4<i>a</i>,6'-octahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-carbonitrilo</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((4<i>S</i>)-4-[(metoxiimino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'-(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((5<i>R</i>)-5-[(metoxiimino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'-(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-[(5<i>R</i>)-5-(Azidometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'-(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>R</i>)-4-((metilitio)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'-(3'<i>H</i>)-triona</p>

(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>R</i>)-4-((metilsulfonyl)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((<i>R</i>)-4-(Azidometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((<i>S</i>)-4-(Azidometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-[(4<i>S</i>)-4-(Etoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-[(4<i>S</i>)-4-[(2-metoxietoxi)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>

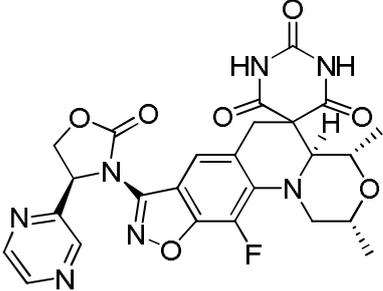
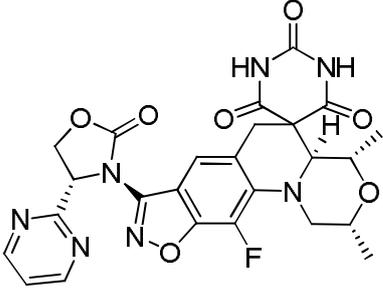
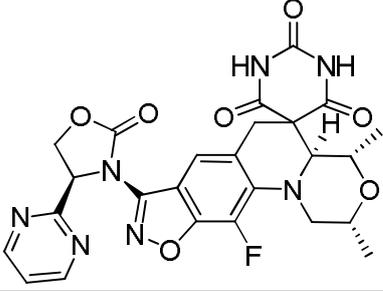
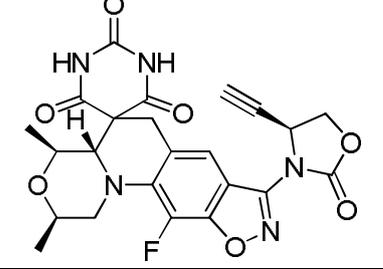
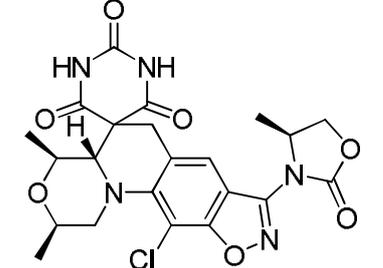
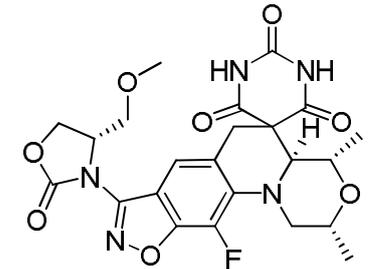
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((<i>R</i>)-4-(Difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((<i>S</i>)-4-Ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>R</i>)-2-oxo-5-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>S</i>)-2-oxo-5-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>R</i>)-2-oxo-4-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>S</i>)-2-oxo-4-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>

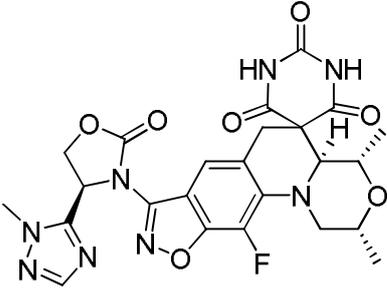
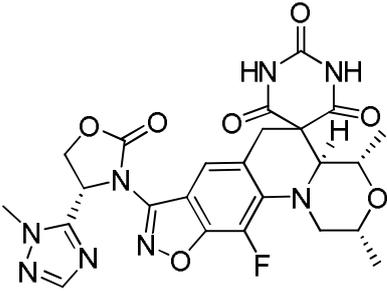
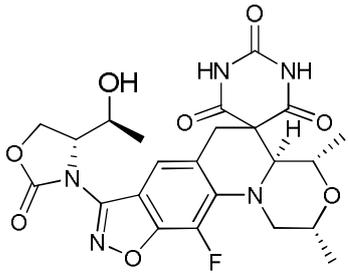
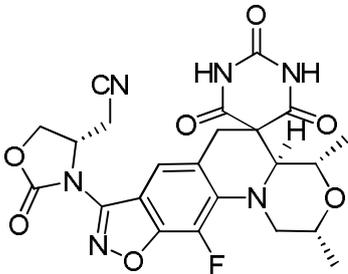
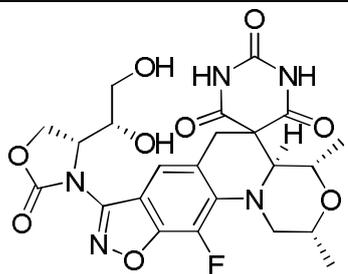
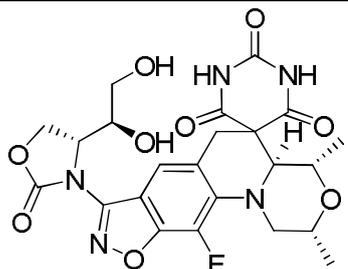
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>R</i>)-2-oxo-4-(piridin-4-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espriro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>S</i>)-2-oxo-4-(piridin-4-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espriro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((<i>R</i>)-4-((<i>R</i>)-1-metoxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espriro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((<i>R</i>)-4-((<i>S</i>)-1-metoxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espriro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>R</i>)-2-oxo-4-(pirazin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espriro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>

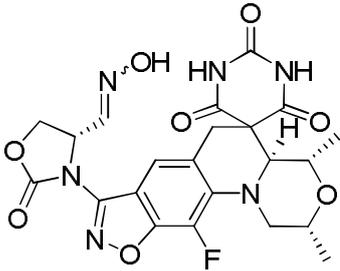
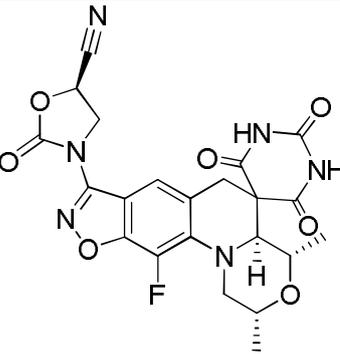
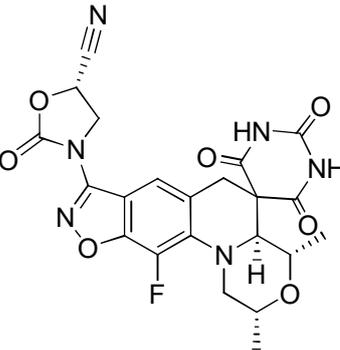
(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>S</i>)-2-oxo-4-(pirazin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>R</i>)-2-oxo-4-(pirimidin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>S</i>)-2-oxo-4-(pirimidin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((<i>S</i>)-4-Etilil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Cloro-2,4-dimetil-8-((<i>S</i>)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((4<i>S</i>)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4<i>a</i>-tetrahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'<i>H</i>,3'<i>H</i>)-triona</p>

(continuación)

	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>S</i>)-4-(1-metil-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((<i>R</i>)-4-(1-metil-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-8-((<i>R</i>)-4-((<i>S</i>)-1-hidroxi-etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>{(4<i>S</i>)-3-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4<i>a</i>,6'-octahidro-2'<i>H</i>,6'<i>H</i>-espiro[1,4-oxazino[4,3-<i>a</i>][1,2]oxazolo[4,5-<i>g</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il}acetonitrilo</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((<i>R</i>)-4-((<i>R</i>)-1,2-Dihidroxi-etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>
	<p>(2<i>R</i>,4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-8-((<i>R</i>)-4-((<i>S</i>)-1,2-Dihidroxi-etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4<i>a</i>,6-tetrahidro-1<i>H</i>,1'<i>H</i>-espiro[isoxazolo[4,5-<i>g</i>][1,4]oxazino[4,3-<i>a</i>]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'<i>H</i>)-triona</p>

(continuación)

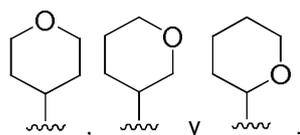
	<p>(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-((4S)-4-((hidroxiimino)metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona</p>
	<p>(5R)-3-[(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonitrilo</p>
	<p>(5S)-3-[(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonitrilo</p>

En un aspecto, la invención se refiere a un producto que se puede obtener mediante cualquier procedimiento descrito en la Ejemplificación de la invención.

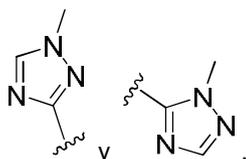
5 El término “alquilo” incluye radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁-C₃” incluye grupos alquilo con 1-3 átomos de carbono, por ejemplo, grupos metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. De modo similar, la expresión “alquilo C₁-C₄” incluye grupos con 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y *tert*-butilo.

10 El término “halógeno” incluye cloro, flúor, bromo y yodo.

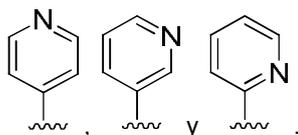
El término “tetrahidropiraniolo” incluye



El término “N-metil-1,2,4-triazolilo” incluye

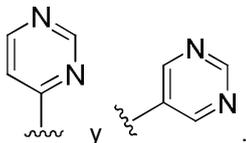


El término “piridinilo” incluye



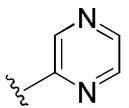
El término "pirimidinilo" incluye

5



El término "pirazinilo" incluye

10



La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido o base que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y las cuales normalmente no son indeseables desde el punto de vista biológico ni en ningún otro sentido. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de adición de ácido y/o base debido a la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

15

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, subsalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido sulfosalicílico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases orgánicas e inorgánicas.

20

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden obtener las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; particularmente, las sales adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

35

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto ácido o básico mediante procedimientos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de una base adecuada (tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} o K^+ , o similares) o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Estas reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En general, cuando sea posible, es deseable el uso de un medio no acuoso tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden consultar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences," 20.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

40

45

50

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en el presente documento represente formas no marcadas, así como también formas marcadas isotópicamente del compuesto de fórmula (I). Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas que se proporcionan en el presente documento, con la excepción de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en el compuesto de fórmula (I) incluyen los isótopos

55

de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Los presentes inventores desvelan diversos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente en los cuales hay isótopos radiactivos presentes tales como ^2H , ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los que se describen en los Ejemplos adjuntos utilizando reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar de los reactivos no marcados empleados previamente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden adoptar diferentes formas isoméricas. La expresión "isómero óptico" o "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto determinado de la presente invención. Se sobreentiende que se puede unir un sustituyente a un centro quiral de un átomo de carbono y, por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros y racematos del compuesto. El término "enantiómero" incluye pares de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles el uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla racémica. El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. Los términos "diastereómeros" o "diastereoisómeros" incluyen estereoisómeros que contienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares unos de otros. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada centro quiral se debe especificar como *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es conocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatorio) en la que hacen girar el plano de la luz polarizada para la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en cuanto a su estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. Se pretende que la presente invención incluya todos estos isómeros posibles, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras y las mezclas de intermedios. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales muy conocidas en la técnica tales como HPLC quiral.

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La expresión "diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para emplear en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin que provoquen demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleaginosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas), para administración por inhalación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido), para administración parenteral (por ejemplo, en forma de una solución acuosa u oleaginosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o en forma de un supositorio para la dosificación rectal) o para administración intraocular. Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la técnica. Así pues, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en forma de comprimidos pueden estar recubiertas o no, ya sea para modificar su desintegración y la absorción posterior del principio activo dentro del aparato digestivo, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, utilizando en ambos casos agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de uso común en la técnica.

Las composiciones para el uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino o de partículas nano- o micronizadas junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de la condensación de un óxido de alquileo con ácidos

grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno) o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de propilo o etilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes colorantes; agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleaginosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de *Arachis*, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y agentes saborizantes para obtener un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar añadiendo un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También puede haber excipientes adicionales presentes tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de *Arachis*, o un aceite mineral tal como, por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural tales como goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural tales como la soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Un preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden presentarse en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden emplear propelentes para aerosoles convencionales tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol se diseña convenientemente para dispensar una cantidad controlada de principio activo. Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Director del Comité Editorial), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Para obtener más información sobre las vías de administración y las pautas posológicas, se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Director del Comité Editorial), Pergamon Press 1990.

En algunas realizaciones, la cantidad total de un compuesto de fórmula (I) administrada a un sujeto puede estar comprendida entre 400 mg y 10 g, entre 400 mg y 4 g, entre 400 y 4000 mg, entre 400 y 2000 mg, entre 500 y 1900 mg, entre 600 y 1800 mg, entre 700 y 1700 mg o entre 800 y 1600 mg, por ejemplo, puede ser de 800 mg, 825 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1000 mg, 1025 mg, 1050 mg, 1075 mg, 1100 mg, 1125 mg, 1150 mg, 1175 mg, 1200 mg, 1225 mg, 1250 mg, 1275 mg, 1300 mg, 1325 mg, 1350 mg, 1375 mg, 1400 mg, 1425 mg, 1450 mg, 1475 mg, 1500 mg, 1525 mg, 1550 mg, 1575 mg o 1600 mg. En algunas realizaciones, la cantidad total de un compuesto de fórmula (I) administrada a un sujeto puede ser de 400-500 mg, 500-600 mg, 600-700 mg, 700-800 mg, 800-900 mg, 900-1000 mg, 1000-1100 mg, 1100-1200 mg, 1200-1300 mg, 1300-1400 mg, 1400-1500 mg, 1500-1600 mg, 1600-1700 mg, 1700-1800 mg, 1800-1900 mg o 1900-2000 mg.

El compuesto de fórmula (I) se puede administrar una, dos, tres veces al día o tantas veces como sea necesario,

desde el punto de vista médico, en un periodo de 24 horas. Un experto en la materia sería capaz de determinar fácilmente la cantidad de cada dosis individual dependiendo del sujeto. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se administra en una forma farmacéutica. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se administra en múltiples formas farmacéuticas.

5

Procedimientos de empleo

Los presentes inventores desvelan un procedimiento para tratar una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

15

Los presentes inventores desvelan el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para tratar una infección bacteriana.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

20

La expresión “infección bacteriana” incluye infecciones provocadas por una o más especies de bacterias Gram-positivas, Gram-negativas o atípicas.

En algunas realizaciones, la infección bacteriana está provocada por bacterias Gram-positivas tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus* y *Bacillus subtilis*.

25

En algunas realizaciones, la infección bacteriana está provocada por bacterias Gram-negativas tales como *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae*.

30

En algunas realizaciones, la infección está provocada por *Mycobacteriaceae* tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium ulcerans* y *Mycobacterium kansasii*.

35

En algunas realizaciones, la infección está provocada por bacterias atípicas tales como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella pneumophila*.

En algunas realizaciones, las bacterias son resistentes a uno o más agentes antibacterianos distintos de los compuestos de fórmula (I) que se describen en el presente documento. Las expresiones “resistencia” y “resistencia antibacteriana” se refieren a bacterias que son capaces de sobrevivir a la exposición a uno o más agentes antibacterianos. En algunas realizaciones, las bacterias resistentes a agentes antibacterianos incluyen *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (que incluye *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina), *Staphylococcus aureus* (que incluye *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (SARV)), *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM) (que incluye SARM adquirido en el hospital, SARM adquirido en la comunidad y estafilococos coagulasa-negativos) y *Neisseria gonorrhoeae* (que incluye *Neisseria gonorrhoeae* resistente a penicilina, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a penicilina mediada cromosómicamente (NGRMC) y *Neisseria gonorrhoeae* resistente mediada por penicilinas (NGMP), *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a ceftriaxona y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefixime, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a quinolonas (NGRQ), por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a ciprofloxacina, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a tetraciclinas, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a tetraciclinas mediada cromosómicamente y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a penicilina mediada por el plásmido, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cotrimoxazol y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a aminoglicósidos, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a kanamicina y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a gentamicina, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a sulfonamidas y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a macrólidos, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a azitromicina).

40

45

50

55

En algunas realizaciones, la *Neisseria gonorrhoeae* es *Neisseria gonorrhoeae* resistente a múltiples fármacos (NGRMF). La expresión “*Neisseria gonorrhoeae* resistente a múltiples fármacos” incluye *Neisseria gonorrhoeae* que es resistente a dos o más antibióticos utilizados habitualmente para el tratamiento de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, por ejemplo, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas (por ejemplo, ceftriaxona o cefixima), quinolonas (por ejemplo, norfloxacina, ciprofloxacina u ofloxacina), cotrimoxazol, sulfonamidas, aminoglicósidos (por ejemplo, kanamicina o gentamicina) y macrólidos (por ejemplo, azitromicina).

60

Los presentes inventores desvelan un procedimiento para tratar una infección de bacterias Gram-positivas en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

65

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección de bacterias Gram-positivas.

- 5 Los presentes inventores desvelan el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para tratar una infección de bacterias Gram-positivas.

10 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección de bacterias Gram-positivas.

15 Los presentes inventores desvelan un procedimiento para tratar infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel.

20 Los presentes inventores desvelan el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para tratar infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel.

25 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel.

30 La expresión "infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel" incluye infecciones de la piel y de los tejidos blandos a su alrededor que pueden requerir una intervención quirúrgica significativa, incluidas, por ejemplo, úlceras infectadas, quemaduras o abscesos considerables. En algunas realizaciones, las infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel están provocadas por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* o *Staphylococcus aureus*, incluidos SARM y/o SARV.

35 Los presentes inventores desvelan un procedimiento para tratar la neumonía en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la neumonía.

40 Los presentes inventores desvelan el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para tratar la neumonía.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la neumonía.

45 El término "neumonía" se refiere a una afección inflamatoria de los pulmones provocada por una infección bacteriana. En algunas realizaciones, la neumonía está provocada por una infección de *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*. En algunas realizaciones, la neumonía es neumonía nosocomial (por ejemplo, neumonía adquirida en el hospital) o neumonía adquirida en la comunidad. En algunas realizaciones, la neumonía está provocada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina.

50

Los presentes inventores desvelan un procedimiento para tratar una infección de bacterias Gram-negativas en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección de bacterias Gram-negativas.

60 Los presentes inventores desvelan el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para tratar una infección de bacterias Gram-negativas.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección de bacterias Gram-negativas.

65 Los presentes inventores desvelan un procedimiento para tratar una infección bacteriana atípica en un sujeto que lo

necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana atípica.

Los presentes inventores desvelan el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para tratar una infección bacteriana atípica.

10 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana atípica.

15 Los presentes inventores desvelan un procedimiento para inhibir una ADN-girasa bacteriana en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la inhibición de una ADN-girasa bacteriana.

20 Los presentes inventores desvelan un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para su uso en la inhibición de una ADN-girasa bacteriana.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la inhibición de una ADN-girasa bacteriana.

25 La expresión "ADN-girasa bacteriana" se refiere a una topoisomerasa bacteriana de tipo II que introduce superenrollamientos negativos en el ADN.

30 La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad del compuesto de fórmula (I) que ejercerá una respuesta biológica o médica en un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad proteica o enzimática relacionada con una ADN-girasa bacteriana o una infección bacteriana, la mejora de los síntomas de una infección bacteriana, o la ralentización o el retraso de la evolución de una infección bacteriana. En algunas realizaciones, la expresión "cantidad eficaz" incluye la cantidad del compuesto de fórmula (I) que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para, al menos parcialmente, aliviar, inhibir y/o mejorar una infección bacteriana o inhibir una ADN-girasa bacteriana y/o reducir o inhibir el crecimiento bacteriano, la replicación o la carga bacteriana de una bacteria en un sujeto.

Los presentes inventores desvelan un procedimiento para tratar una infección de *Neisseria gonorrhoeae* en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección de *Neisseria gonorrhoeae*.

45 Los presentes inventores desvelan el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para tratar una infección de *Neisseria gonorrhoeae*.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección de *Neisseria gonorrhoeae*.

50 El término "sujeto" incluye mamíferos de sangre caliente, por ejemplo, primates, vacas, cerdos, ovejas, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En algunas realizaciones, el sujeto es un primate, por ejemplo, un ser humano. En algunas realizaciones el sujeto padece una infección de bacterias Gram-positivas. En algunas realizaciones, el sujeto necesita tratamiento (por ejemplo, el sujeto se beneficiaría biológica o médicamente de un tratamiento). En algunas realizaciones, el sujeto padece un estado patológico subyacente significativo que complica la respuesta al tratamiento de una infección bacteriana, por ejemplo, diabetes mellitus.

60 El término "inhibir," "inhibición" o "que inhibe" incluye una reducción en la actividad basal de una actividad o un procedimiento biológico.

Los términos "tratar," "que se trata" y "tratamiento" incluyen la reducción o inhibición de la actividad proteica o enzimática relacionada con una infección bacteriana o una ADN-girasa bacteriana en un sujeto, la mejora de uno o más síntomas de una infección bacteriana en un sujeto, o la ralentización o el retraso de la evolución de una infección bacteriana en un sujeto. Los términos "tratar," "que se trata" y "tratamiento" también incluyen la reducción o inhibición de la replicación y el crecimiento bacterianos o una reducción o inhibición de la carga bacteriana de las bacterias en un sujeto.

65

Ejemplificación de la invención

A continuación, la invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos:

5

Procedimientos sintéticos

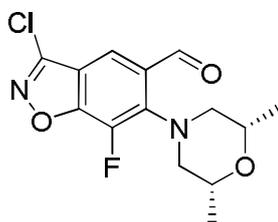
A menos que se indique lo contrario:

- 10 (i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotatoria al vacío y los procedimientos de tratamiento de las reacciones se llevaron a cabo después de eliminar los sólidos residuales por filtración;
- (ii) las temperaturas se indican en °C; las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, que normalmente está comprendida en el intervalo de 18 a 26 °C y sin excluir el aire, a menos que se indique lo contrario o a menos que el experto trabaje de otro modo en una atmósfera inerte;
- 15 (iii) se utilizó cromatografía en columna (mediante el procedimiento flash) para purificar los compuestos y se llevó a cabo utilizando sílice Kieselgel de Merck (Art. 9385) a menos que se indique lo contrario;
- (iv) en general, el transcurso de las reacciones se siguió mediante TLC, HPLC o LC/MS y los tiempos de reacción se proporcionan únicamente a modo ilustrativo; los rendimientos se proporcionan solamente a modo ilustrativo y no son necesariamente los máximos que pueden obtenerse;
- 20 (v) la estructura de los productos finales de la invención generalmente se confirmó mediante RMN y técnicas de espectros de masas. Los espectros de resonancia magnética de protón (¹H RMN) generalmente se determinaron utilizando un espectrómetro Bruker DRX-300 o un espectrómetro Bruker DRX-400, que se operaron con una intensidad de campo de 300 MHz o 400 MHz, respectivamente. En los casos en los que el espectro de RMN es complejo, solamente se proporcionan las señales de diagnóstico. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón hacia campos más bajos partiendo de tetrametilsilano como patrón externo (escala δ) y las multiplicidades de los picos se muestran de este modo: s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; dt, doble triplete; dm, doble multiplete; t, triplete, m, multiplete; a, ancho. Los desplazamientos químicos se indican con errores de ± 0,1 ppm. Los datos de los espectros de masa con bombardeo rápido de átomos (FAB) generalmente se obtuvieron utilizando un espectrómetro Platform (suministrado por Micromass) en modo de electronebulización y, cuando correspondió, se registraron los datos de iones positivos o negativos utilizando un LC/MS Agilent de serie 1100 equipado con Sedex 75ELSD y, cuando correspondió, se registraron los datos de iones positivos o negativos. Para moléculas en las que la división de isótopos da como resultado múltiples picos en el espectro de masas (por ejemplo, cuando hay cloro presente), se indica el ion principal con masa más baja. La HPLC en fase inversa se llevó a cabo utilizando YMC Pack ODS-AQ (100 x 20 mm de DI, 3-5μ de tamaño de partícula, 12 nm de tamaño de poro) en instrumentos Agilent; y
- 25 (vi) cada intermedio se purificó para obtener el estándar requerido para la etapa posterior y se caracterizó con suficiente detalle para confirmar que la estructura asignada era la correcta; la pureza se determinó mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), TLC o RMN y la identidad se determinó mediante espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía de masas (MS) o espectroscopía de RMN, según fuera apropiado;
- 30 (vii) los compuestos se nombraron utilizando ACD/Name (Release 12.00, Versión del producto 12.01).
- 35
- 40

Intermedio 1

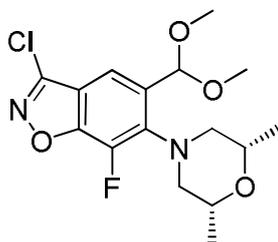
3-Cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

45



- A una solución enfriada con hielo de 3-cloro-6,7-difluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación de la Solicitud Internacional N.º WO 2010/043893, 5,0 g, 23,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml), se añadió diisopropiletilamina (5,9 g, 45,9 mmol) y a continuación *cis*-2,6-dimetilmorfolina (2,6 g, 23,0 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 12 horas en un tubo sellado. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y los componentes volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación con salmuera, y posteriormente se secó con Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el producto bruto, el cual se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 6,0 g (84 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (d, 6H), 2,9 (t, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,8 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 10,2 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 313 para C₁₄H₁₄ClFN₂O₃.
- 50
- 55

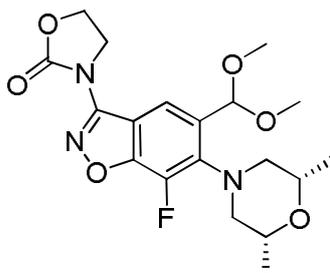
Intermedio 2

3-Cloro-5-(dimetoximetil)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol

5

Una solución del **Intermedio 1** (3,0 g, 9,6 mmol) y un poco de ácido *p*-toluenosulfónico en 2,2'-dimetoxipropano (15 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras extraer con acetato de etilo (3 x 10 ml), secar (Na₂SO₄) las fases orgánicas combinadas, eliminar los disolventes al vacío y lavar con éter dietílico frío (15 ml), se obtuvo el producto bruto como un sólido amarillo. Rendimiento: 2,7 g (80 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (d, 2H), 3,3 (s, 6H), 3,8 (m, 2H), 5,7 (s, 1H), 7,6 (s, 1H).

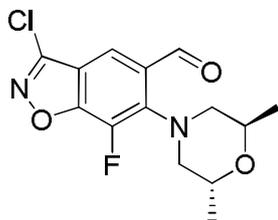
10

Intermedio 315 3-{5-(Dimetoximetil)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-oxazolidin-2-ona

20

Una solución de 2-oxazolidinona (0,18 g, 2,1 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se añadió lentamente a una suspensión agitada de NaH (0,06 g, 2,5 mmol) en dimetilformamida (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió una solución del **Intermedio 2** (0,25 g, 0,7 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a la misma temperatura. Esta mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas, se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 37 mg (13 %). MS (ES) MH⁺: 410,4 para C₁₉H₂₄FN₃O₆.

25

Intermedio 430 3-Cloro-6-[(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído

35

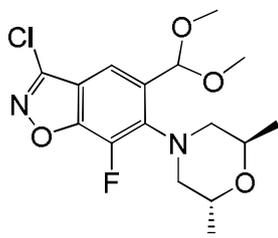
A una solución enfriada con hielo de 3-cloro-6,7-difluoro-1,2-benzoxazol-5-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación de la Solicitud Internacional N.º WO 2010/043893, 10,0 g, 46,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml), se añadió diisopropiletilamina (11,9 g, 91,9 mmol) y a continuación (2R,6R)-2,6-dimetilmorfolina (5,2 g, 46,0 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 12 horas en un tubo sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los componentes volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 15 ml) y a continuación con salmuera, y posteriormente se secó con Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el producto bruto, el cual se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 11,0 g (76 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (d, 6H), 3,0 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 4,1 (m, 2H),

40

8,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H). ES MH⁺: 313,3 para C₁₄H₁₄ClFN₂O₃.

Intermedio 5

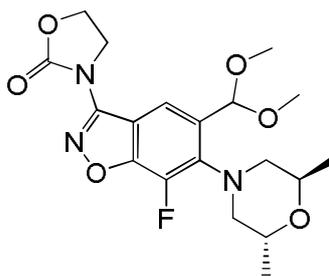
5 3-Cloro-5-(dimetoximetil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol



Una mezcla de **Intermedio 4** (14,42 g, 46,10 mmol), 2,2-dimetoxipropano (57,4 ml, 461,00 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,088 g, 0,46 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (15,35 g, 90 %). MS (ES) MH⁺: 359 para C₁₆H₂₀ClFN₂O₄.

Intermedio 6

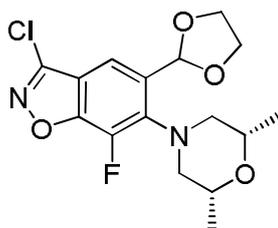
3-(5-(Dimetoximetil)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)oxazolidin-2-ona



Se añadió oxazolidin-2-ona (que se adquirió de Sigma-Aldrich, 728 mg, 8,36 mmol) en 1-dimetilformamida (1 ml) a una suspensión de NaH (290 mg, 7,25 mmol, al 60 % en aceite mineral) en dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió lentamente el **Intermedio 5** (2,0 g, 5,57 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 5 horas, antes de enfriarla y verterla sobre NH₄Cl acuoso enfriado con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄). Después de concentrarla, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (elución con un 20-50 % de acetato de etilo en CHCl₃) para obtener el compuesto del título (800 mg, 35 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,2 (s a, 6 H) 2,7-2,9 (m, 2H) 3,06 - 3,35 (m, 8H) 3,9-4,25 (m, 4H) 4,45 - 4,7 (m, 2H) 5,7 (s, 1H) 8,35 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 410 para C₁₉H₂₄FN₃O₆.

Intermedio 7

3-Cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol

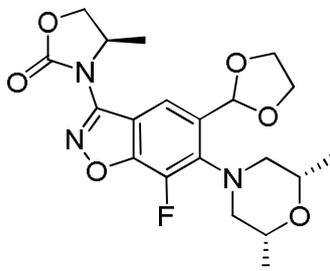


Una solución del **Intermedio 1** (16,3 g, 52,2 mmol), etilenglicol (8,1 g, 130,6 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (1,31 g, 5,2 mmol) en tolueno (300 ml) se calentó a reflujo en un aparato de Dean-Stark durante 16 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en éter dietílico (75 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera acuosa (25 ml). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. La eliminación de los disolventes al vacío proporcionó el compuesto del título, el cual se purificó adicionalmente lavándolo con hexano caliente. Rendimiento: 18,0 g (80 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (d, 2H), 3,3 (m, 4H),

3,8 (m, 2H), 5,7 (s, 1H), 7,6 (s, 1H).

Intermedio 8

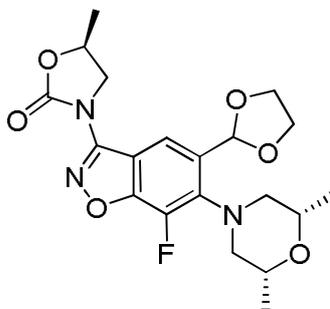
5 (4R)-3-[6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona



- 10 A una solución agitada de NaH (0,24 g, 9,9 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se añadió lentamente una solución de (4R)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Nishiyama, T.; Matsui, Shigeki; Yamada, F. *J. Het. Chem.* (1986), 23(5), 1427-9) (1,0 g, 9,9 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 0 °C durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió una solución
- 15 del **Intermedio 7** (1,1 g, 3,1 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a la misma temperatura. Esta mezcla se calentó a 80°C durante 12 horas, se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 0,15 g (12 %). MS (ES) MH⁺: 422,4 para C₂₀H₂₄FN₃O₆.
- 20 Los **Intermedios 9 y 10** se prepararon a partir del **Intermedio 7** y la oxazolidinona indicada como material de partida utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 8**.

Intermedio 9

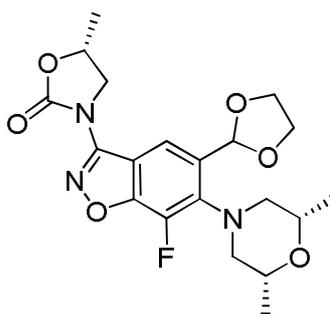
25 (5S)-3-[6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona



- 30 Material de partida: (5S)-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Rein, K.; Goicoechea-Pappas, M.; Anklekar, T. V.; Hart, G. C.; Smith, G. A.; Gawley, R. E. *JACS* (1989), 111(6), 2211-17). MS (ES) MH⁺: 422,4 para C₂₀H₂₄FN₃O₆.

Intermedio 10

35 (5R)-3-[6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

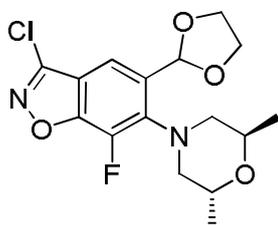


Material de partida: (5*R*)-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Chouhan, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.* (2009), 74(16), 6181-6189). MS (ES) MH⁺: 422,4 para C₂₀H₂₄FN₃O₆.

5

Intermedio 11

3-Cloro-6-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol



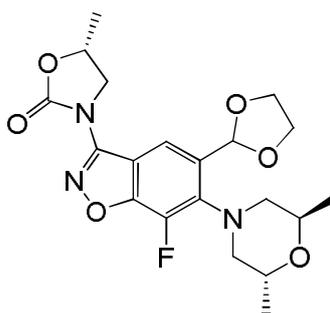
10

Una solución del **Intermedio 4** (11,0 g, 35,3 mmol), etilenglicol (5,7 g, 91,9 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico / piridinio (0,92 g, 3,7 mmol) en tolueno se calentó a reflujo en un aparato de Dean-Stark durante 16 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en éter dietílico (75 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml) y a continuación con una solución de salmuera (25 ml). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. La eliminación de los disolventes al vacío proporcionó el compuesto del título, el cual se purificó adicionalmente lavándolo con hexano caliente. Rendimiento: 9,0 g (72 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (d, 6H), 2,9 (m, 2H), 3,2 (d, 2H), 4,05 (m, 4H), 4,15 (m, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,7 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 357,3 para C₁₆H₁₈ClFN₂O₄.

15

Intermedio 12

(*R*)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzof[*d*]isoxazol-3-il)-5-metiloxazolidin-2-ona



25

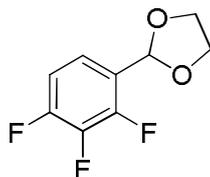
Se añadió (*R*)-5-metiloxazolidin-2-ona (1,134 g, 11,21 mmol, sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Chouhan, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.* (2009), 74(16), 6181-6189) en dimetilformamida (10 ml) a una suspensión de NaH (0,448 g, 11,21 mmol, al 60 % en aceite mineral) en dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió lentamente el **Intermedio 11** (4 g, 11,2 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se vertió sobre NH₄Cl acuoso enfriado con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó. El producto bruto, después de concentrarlo, se purificó en una columna de gel de sílice (elución con un 40-50 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (d, 6H), 1,5 (d, 3H), 2,8-3,3 (m, 4H), 3,7-4,3 (m, 8H), 4,9-5,1 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), MS (ES) MH⁺: 422 para C₂₀H₂₄FN₃O₆.

30

35

Intermedio 13

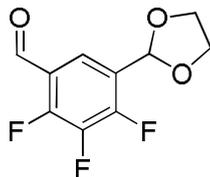
2-(2,3,4-Trifluorofenil)-1,3-dioxolano



5 Se añadió etilenglicol (348,7 g, 5,62 mol) en una porción a una mezcla agitada de 2,3,4-trifluorobenzaldehído (300,0 g, 1,87 mol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (35,6 g, 0,18 mol) en tolueno (4,5 l) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica de agua utilizando un aparato de Dean-Stark. El agua se eliminó periódicamente (intervalos de 3 horas). Después de 24 horas, se eliminó el tolueno y el residuo se diluyó con acetato de etilo (1,5 l) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 750 ml), agua (2 x 500 ml) y una solución de salmuera (500 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se sometió a una destilación a 60-70 °C con un vacío elevado (0,1 mm de Hg) para eliminar el material de partida y las impurezas. La fracción obtenida a 75-85 °C (0,1 mm de Hg) concuerda con el compuesto del título. Rendimiento: 300,0 g (78 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,9-4,1 (m, 4H), 6,0 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H).

15 Intermedio 14

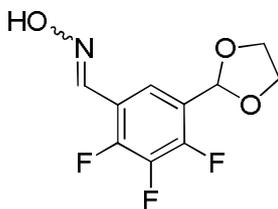
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluorobenzaldehído



20 Se añadió *n*-butillitio (solución 2,5 M en hexano, 300 ml, 0,75 mol) gota a gota a una solución del **Intermedio 13** (118,0 g, 0,57 mol) en tetrahidrofurano (2,3 l) a -70 °C durante 45 minutos y la mezcla se agitó a esa temperatura durante una hora. Se añadió dimetilformamida (236 ml, 3,27 mol) gota a gota durante un periodo de 30 minutos a la vez que se agitaba a -70 °C y se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 hora, antes de desactivar la reacción con una solución acuosa saturada de NH₄Cl a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 500 ml) y salmuera (500 ml), y se secaron con Na₂SO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (malla 60-120) utilizando un gradiente de un 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 125,0 g (93 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,0-4,1 (m, 4H), 6,05 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 10,1 (s, 1H).

30 Intermedio 15

1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluorofenil]-*N*-hidroximetanimina

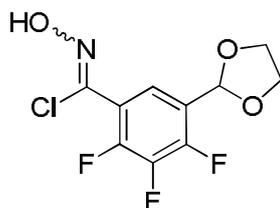


35 Se añadieron piridina (95,3 g, 1,2 mol) y clorhidrato de hidroxilamina (62,8 g, 0,90 mol) secuencialmente a una solución agitada del **Intermedio 14** (140,0 g, 0,60 mol) en etanol (1500 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (2,0 l), se lavó con agua (2 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml), y se secó con sulfato de sodio. Se eliminaron los disolventes para obtener el producto bruto, el cual se purificó lavándolo con una mezcla de éter dietílico y heptano (1:9). Rendimiento: 100,0 g (1.º lote). También se obtuvieron 20 g de producto mediante una purificación en columna de gel de sílice de las aguas madres obtenidas a partir del 1.º lote utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento total: 120,0 g (80 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,95-4,1 (m, 4H), 6,0 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

45

Intermedio 16

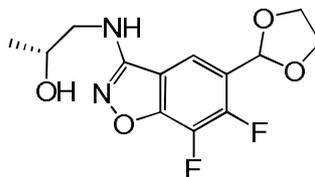
Cloruro de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-*N*-hidroxibenzimidóilo



5 Se añadió *N*-clorosuccinimida (49,0 g, 0,36 mol) en porciones a una solución agitada del **Intermedio 15** (70,0 g, 0,28 mol) en dimetilformamida (360 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después de agitar durante 4 horas, se hizo burbujear N₂ a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, antes de verter la mezcla sobre agua/hielo (2 l). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y el sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 250 ml). El sólido se agitó en tolueno (300 ml) durante 30 min y se filtró para obtener 53,0 g de un 1.^{er} lote. El filtrado de tolueno se trató con heptano (400 ml) y precipitó un sólido adicional, el cual se filtró y se lavó con heptano adicional (50 ml) para obtener 7 g de un 2.^o lote. Rendimiento total: 60,0 g (76 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,95-4,1 (m, 4H), 6,0 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 12,8 (s, 1H).

Intermedio 17

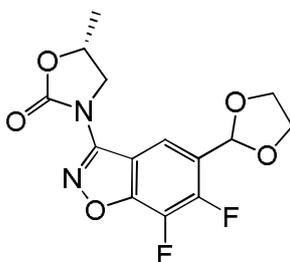
15 (2*R*)-1-[[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]amino]propan-2-ol



20 Se añadió (*R*)-1-aminopropan-2-ol (1,3 ml, 16,6 mmol) a una solución del **Intermedio 16** (2,22 g, 7,88 mmol) en dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente. Se observó un procedimiento exotérmico lento en la reacción. Después de agitar durante 10 minutos, el análisis por LC-MS indicó que el material de partida se había consumido y que se había formado un material intermedio nuevo (MH⁺ = 321). Después de agitar durante 30 minutos más, se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,77 g, 15,8 mmol) en una porción. Se desencadenó un procedimiento exotérmico lento. Después de agitar durante 1 hora, el análisis por LC-MS indicó la conversión en un material que concordaba con el compuesto del título (MH⁺ = 301) junto con cierto material intermedio coherente (MH⁺ = 321) restante. Se añadió más *tert*-butóxido de potasio (400 mg, 3,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LC-MS indicó una conversión completa en el material con MH⁺ = 321. La mezcla se desactivó con NH₄Cl acuoso y se eliminó el disolvente al vacío. Se añadió agua al residuo sólido (50 ml), a la vez que se disgregaba la masa sólida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se filtró y se enjuagó abundantemente con agua, antes de secarlo al vacío para obtener un material que concordaba con el compuesto del título. Rendimiento: 2,24 g (95 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 3H) 3,2 (t, 2H) 3,8-4,0 (m, 1H) 4,0-4,1 (m, 4H) 4,8 (d, 1H) 6,1 (s, 1H) 7,3 (t, 1H) 8,0 (dd, 1H). ES MH⁺: 301 para C₁₃H₁₄F₂N₂O₄.

Intermedio 18

35 (*R*)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzol[*d*]isoxazol-3-il)-5-metiloxazolidin-2-ona



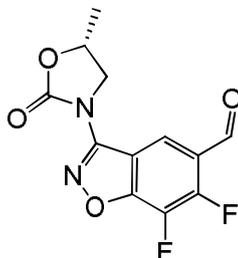
40 Una mezcla del **Intermedio 17** (500 mg, 1,67 mmol), di(1*H*-imidazol-1-il)metanona (405 mg, 2,50 mmol) y dimetilaminopiridina (102 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche (21 horas). Se eliminó el disolvente para obtener un residuo oleaginoso. Se añadió HCl 1 N al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos para obtener un sólido. El sólido se filtró y se enjuagó bien con agua, a la vez que se disgregaba con una espátula, antes de secarlo al vacío. El material concuerda con el compuesto del título, con aproximadamente un 5 % de una impureza debida a la hidrólisis del aldehído correspondiente. Rendimiento: 407

mg (75 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,5 (d, 3H) 3,8 (dd, 1H) 4,0-4,1 (m, 4H) 4,3 (t, 1H) 5,0 (m, 1H) 6,1 (s, 1H) 8,45 (d, 1H). ES MH^+ : 327 para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$.

Intermedio 19

5

(R)-6,7-Difluoro-3-(5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

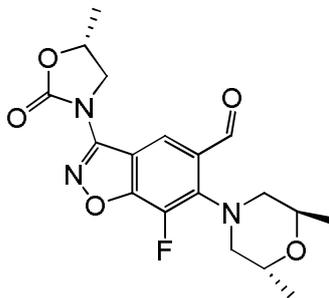


10 Una solución del **Intermedio 18** (404 mg, 1,24 mmol) en HCl (1,0 M en agua) (10 ml, 10,00 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo y cada extracto se lavó con salmuera. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para obtener un material que era un sólido blanquecino, el cual concordaba con el compuesto del título. Rendimiento: 350 mg (100 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,6 (d, 3H) 3,8 (dd, 1H) 4,3 (dd, 15 1H) 4,9 (m, 1H) 8,9 (dd, 1H) 10,2 (s, 1H). ES MH^+ : 283 para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$.

Intermedio 20

20

6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((R)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

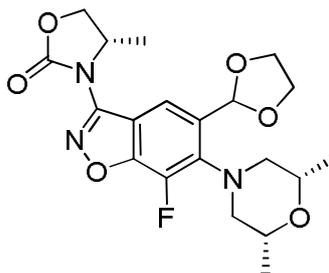


Una mezcla del **Intermedio 19** (92 mg, 0,33 mmol), (2R,6R)-2,6-dimetilmorfolina (45,1 mg, 0,39 mmol) y K_2CO_3 en butironitrilo (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ en un recipiente de un reactor de microondas. Se eliminó el disolvente y el residuo se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo, donde cada extracto se lavó con salmuera. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar un material que se cromatografió en gel de sílice (un 50 % de hexanos en CH_2CH_2 y a continuación una elución en gradiente hasta un 100 % de CH_2CH_2) para obtener un sólido amarillo que concordaba con el compuesto del título. Rendimiento: 100 mg (81 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,2 (d, 6H) 1,5 (d, 3H) 2,9-3,0 (m, 2H) 3,4 (dt, 2H) 3,7 (dd, 30 1H) 4,1-4,3 (m, 3H) 4,8-5,0 (m, 1H) 8,7 (d, 1H) 10,3 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 378 para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$.

Intermedio 21

35

(4S)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

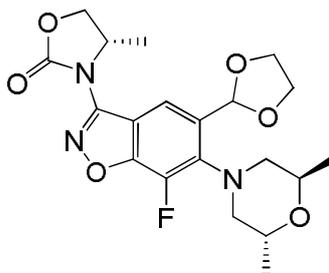


El **Intermedio 21** se preparó a partir del **Intermedio 7** utilizando (4S)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en un Nishiyama, T.; Matsui, Shigeki; Yamada, F. *J. Het. Chem.* (1986), 23(5), 1427-9) con un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 8**. MS (ES) MH⁺: 422,4 para C₂₀H₂₄FN₃O₆.

5

Intermedio 22

(S)-3-(6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-metiloxazolidin-2-ona



10

El **Intermedio 22** se preparó a partir del **Intermedio 11** y (4S)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en un Nishiyama, T.; Matsui, Shigeki; Yamada, F. *J. Het. Chem.* (1986), 23(5), 1427-9) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 12**. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 6H), 1,35-1,5 (m, 3H), 2,8-3,3 (m, 4H), 3,9-4,3 (m, 7H), 4,6-4,8 (m, 2H), 6,0-6,3 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 8,2 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 422. para C₂₀H₂₄FN₃O₆.

15

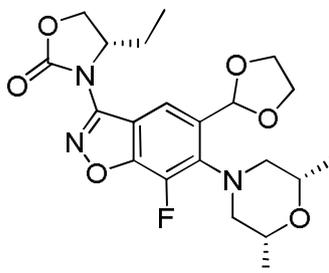
Los **Intermedios 23-29** se prepararon a partir del **Intermedio 7** y la oxazolidinona indicada como material de partida utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 8**.

20

Intermedio 23

(4S)-3-(6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-4-etil-1,3-oxazolidin-2-ona

25



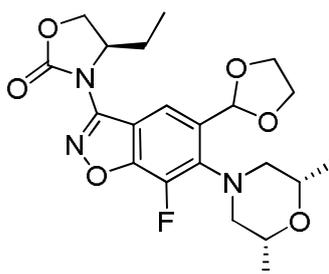
Material de partida: (4S)-4-etil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Begis, G.; Cladingboel, D.E.; Jerome, L.; Motherwell, W.B.; Sheppard, T.D. *Eur. J. Org. Chem.* (2009), (10), 1532-1548). MS (ES) MH⁺: 436,4 para C₂₁H₂₆FN₃O₆.

30

Intermedio 24

(4R)-3-(6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-4-etil-1,3-oxazolidin-2-ona

35



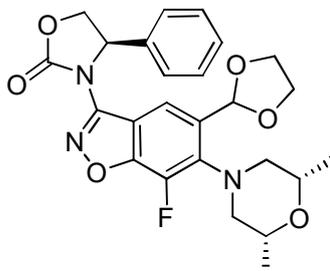
Material de partida: (4R)-4-etil-1,3-oxazolidin-2-ona-(5R)-5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el

procedimiento descrito en Chouhan, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.* (2009), 74(16), 6181-6189). MS (ES) MH⁺: 436,4 para C₂₁H₂₆FN₃O₆.

Intermedio 25

5

(4R)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

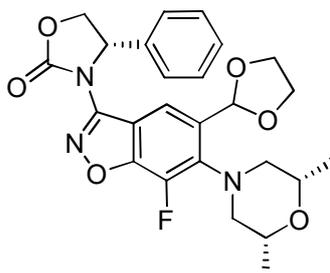


10

Material de partida: (4R)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Begis, G.; Cladingboel, D.E.; Jerome, L.; Motherwell, W.B.; Sheppard, T.D. *Eur. J. Org. Chem.* (2009), (10), 1532-1548). MS (ES) MH⁺: 484,5 para C₂₅H₂₆FN₃O₆.

Intermedio 26

(4S)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona



20

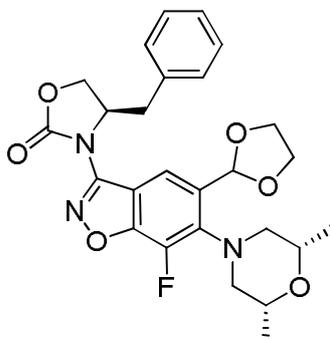
Material de partida: (4S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en MacNevin, C.J.; Moore, R.L.; Liotta, D.C. *J. Org. Chem.* (2008), 73(4), 1264-1269). MS (ES) MH⁺: 484,5 para C₂₅H₂₆FN₃O₆.

25

Intermedio 27

(4R)-4-Bencil-3-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-oxazolidin-2-ona

30



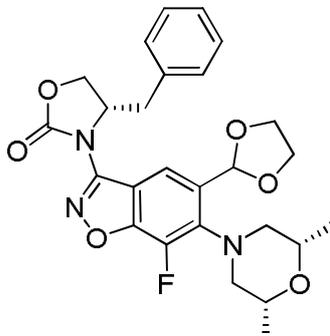
Material de partida: (4R)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Paz, J.; Pérez-Balado, C.; Iglesias, B.; Muñoz, L. *J. Org. Chem.* (2010), 75(9), 3037-3046). MS (ES) MH⁺: 498,5 para C₂₆H₂₈FN₃O₆.

35

Intermedio 28

(4S)-4-Bencil-3-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-oxazolidin-2-ona

5



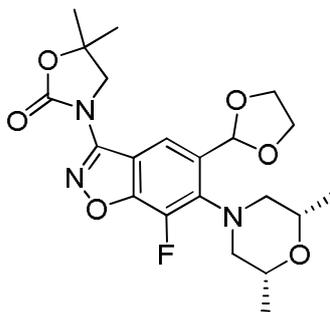
Material de partida: (4S)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Begis, G.; Cladingboel, D.E.; Jerome, L.; Motherwell, W.B.; Sheppard, T.D. *Eur. J. Org. Chem.* (2009), (10), 1532-1548). MS (ES) MH⁺: 498,5 para C₂₆H₂₈FN₃O₆.

10

Intermedio 29

3-{6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona

15



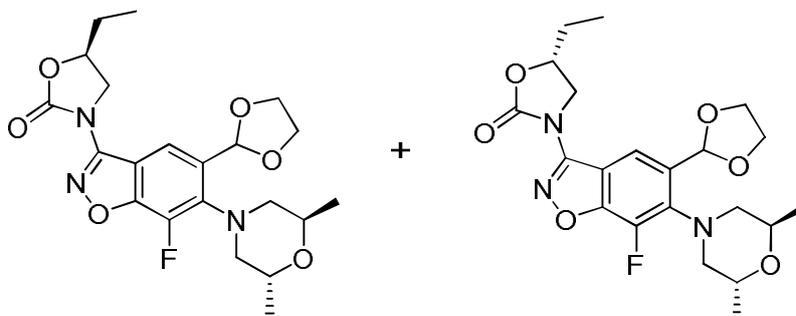
Material de partida: 5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Jones, S.; Smanmoo, C. *Tet. Lett.* (2004), 45(8), 1585-1588). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 1,5 (s, 6H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (m, 4H), 4,1 (m, 2H), 6,1 (s, 1H), 8,4 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 436,4 para C₂₁H₂₆FN₃O₆.

20

Mezcla de los Intermedios 30 y 31

(5R)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-5-etil-1,3-oxazolidin-2-ona y (5S)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-5-etil-1,3-oxazolidin-2-ona

25



30

Los **Intermedios 30 y 31** se prepararon a partir del **Intermedio 11** y 5-etil-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación de la Solicitud de Patente Europea EP 244810) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 12**. Los diastereómeros se separaron mediante HPLC

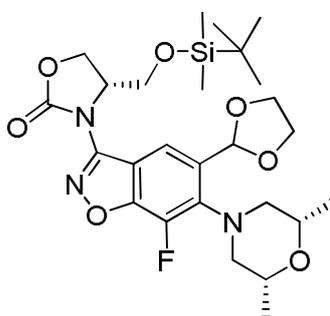
utilizando Chiralpak IC (250 x 4,6) mm (hexano:etanol, 80:20, 1,0 ml/min).

5 El **Intermedio 30** ((5*R*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-5-etil-1,3-oxazolidin-2-ona) fue el primer diastereómero eluido. $t_R = 16,2$ min; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,0 (t, 3H), 0,95-1,0 (m, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,8 (dd, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,0-4,05 (m, 4H), 4,2 (t, 1H), 6,2 (s, 1H), 8,4 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 436,4 para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$.

10 El **Intermedio 31** ((5*S*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-5-etil-1,3-oxazolidin-2-ona) fue el segundo diastereómero eluido. $t_R = 18,9$ min; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,0 (t, 3H), 0,95-1,0 (m, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,8 (dd, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,0-4,05 (m, 4H), 4,2 (t, 1H), 6,2 (s, 1H), 8,4 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 436,4 para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$.

Intermedio 32

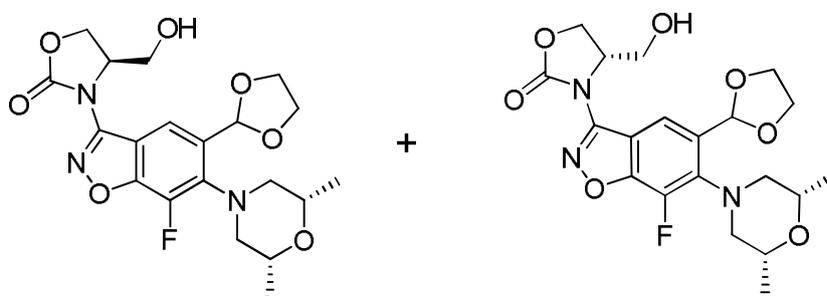
15 (4*R*)-4-({[terc-Butil(dimetil)siilil]oxi}metil)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-1,3-oxazolidin-2-ona



20 Una solución de (4*R*)-4-({[terc-butyl(dimetil)siilil]oxi}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Berkowitz, D.B.; Sloss, D.G. *J. Org. Chem.* (1995), 60(21), 7047-50) en dimetilformamida (15 ml) se añadió a una solución agitada de NaH (0,83 g, 34,6 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 0 °C durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió una solución del **Intermedio 7** (6,17 g, 17,3 mmol) en dimetilformamida (25 ml) a la misma temperatura. Esta mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas, se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y los disolventes se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 1,2 g (13 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -0,2 (s, 3H), -0,1 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,1 (d, 6H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,7 (m, 3H), 4,0 (m, 2H), 4,0-4,1 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 4,7 (d, 2H), 6,1 (s, 1H), 8,3 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 552,6 para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_7\text{Si}$.

Mezcla de los Intermedios 33 y 34

35 (4*S*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona y (4*R*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



40 A una solución agitada del **Intermedio 32** (1,5 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,4 g, 5,4 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó un sólido constituido por una mezcla de enantiómeros de un 68 % + un 27 % según el análisis de HPLC quiral. Rendimiento: 1,1 g (92 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,1 (d, 6H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 3H), 4,05-4,1 (m, 2H), 4,5 (dd, 1H), 4,6-4,65 (m, 2H), 5,2 (t, 1H), 6,1 (s, 1H), 8,3 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 438,4 para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_7$.

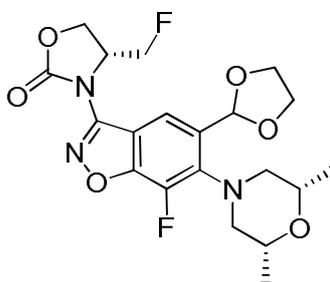
Los enantiómeros *R* y *S* de la **mezcla de Intermedios 33 y 34** se separaron mediante HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak IC (250 x 4,6 mm) (hexano:etanol (80:20); 1,0 ml/min) para obtener 2 componentes: el **Intermedio 33** como componente principal y el **Intermedio 34** como componente minoritario.

5 El **Intermedio 33** ((4*S*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona) fue el primer enantiómero eluido. $t_R = 10,86$ min; rendimiento: 550 mg. MS (ES) MH^+ : 438,4 para $C_{20}H_{24}FN_3O_7$.

10 El **Intermedio 34** ((4*R*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona) fue el segundo enantiómero eluido. $t_R = 14,99$ min; rendimiento: 420 mg. MS (ES) MH^+ : 438,4 para $C_{20}H_{24}FN_3O_7$.

Intermedio 35

15 (4*R*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(fluorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona

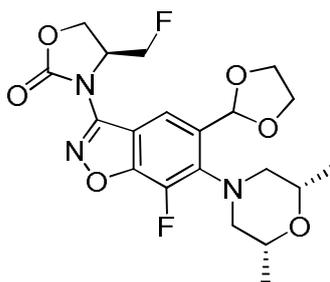


20 Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,0 g, 6,3 mmol) a una solución agitada del **Intermedio 33** (0,55 g, 1,25 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora antes de calentarla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió metanol (1 ml) y se eliminaron los componentes volátiles al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (5 ml), agua (10 ml) y salmuera acuosa. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 0,44 g (80 %). MS (ES) MH^+ : 440,4 para $C_{20}H_{23}F_2N_3O_6$.

25 orgánica se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 0,44 g (80 %). MS (ES) MH^+ : 440,4 para $C_{20}H_{23}F_2N_3O_6$.

Intermedio 36

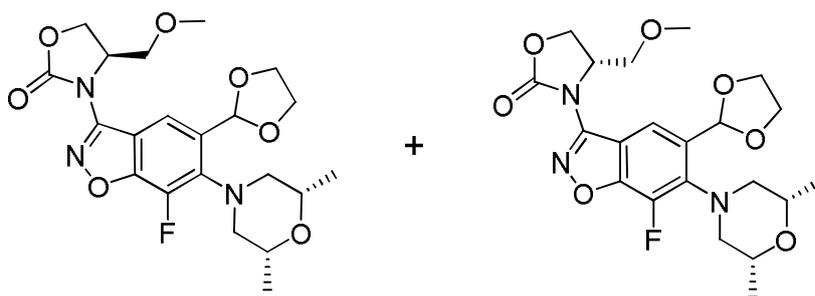
30 (4*S*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(fluorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona



35 El **Intermedio 36** se preparó a partir del **Intermedio 34** utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 35**. MS (ES) MH^+ : 440,4 para $C_{20}H_{23}F_2N_3O_6$.

Mezcla de los Intermedios 37 y 38

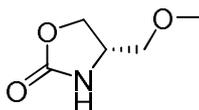
40 (4*R*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(metoximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona y (4*S*)-3-{6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(metoximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Se añadió una mezcla de los **Intermedios 33 y 34**, 0,55 g, 1,3 mmol) y yoduro de metilo (0,54 g, 3,8 mmol) a una mezcla agitada de NaH (0,06 g, 2,5 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (5 ml) acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 0,4 g (70 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,5 (dd, 1H), 3,7-3,75 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 3,9-3,4,0 (m, 2H), 4,0-4,1 (m, 2H), 4,4 (dd, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 6,1 (s, 1H), 8,3 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 452,4 para C₂₁H₂₆FN₃O₇.

Intermedio 39

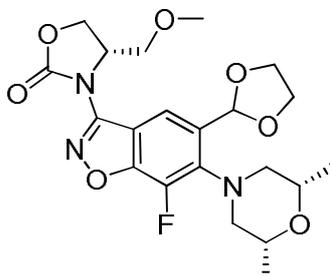
15 (4S)-4-(Metoximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



A una solución agitada de [(2*R*)-1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en Sowinski, J.A.; Toogood, P.L. *J. Org. Chem.* (1996), 61(22), 7671-7676) (8,3 g, 40,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota una solución 1 M de *t*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (80,9 ml, 80,9 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Rendimiento: 5,0 g (94 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,3 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (dd, 1H), 4,3 (t, 1H), 7,7 (d, 1H). [α]_D²⁵ = -5,876.

Intermedio 40

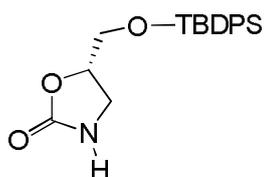
30 (4S)-3-{6-[[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4-(metoximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



El **Intermedio 40** se preparó a partir del **Intermedio 39** y el **Intermedio 7** utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 32**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1 (d, 6H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,5 (dd, 1H), 3,7-3,75 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 3,95-4,0 (m, 2H), 4,0-4,1 (m, 2H), 4,4 (dd, 1H), 4,45-4,7 (m, 2H), 6,1 (s, 1H), 8,3 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 452,4 para C₂₁H₂₆FN₃O₇.

Intermedio 41

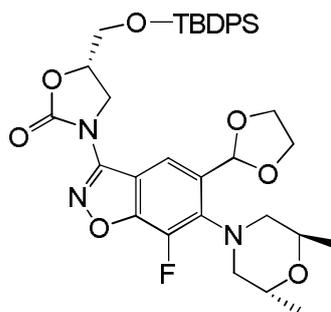
40 (S)-5-((*tert*-Butildifenilsililoxi)metil)oxazolidin-2-ona



5 Se disolvieron (S)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (570 mg, 4,87 mmol, según se describe en Danielmeier, K.; Steckhan, E. *Tet. Asymmetry*, 6(5), 1995, 1181) e imidazol (331 mg, 4,87 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió *tert*-butilclorodifenilsilano (1,34 g, 4,87 mmol) gota a gota a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se vertió sobre HCl 0,5 N (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente para proporcionar un material bruto que se purificó en una columna de gel de sílice (un 50 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto del título (1,28 g, 74,0 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (s, 9 H) 3,3-3,6 (m, 2 H) 3,6-3,9 (m, 2 H) 4,6-4,8 (m, 1 H) 7,3-7,8 (m, 11 H). MS (ES) (M+23)⁺: 278 para el aducto de Na⁺ de C₂₀H₂₅NO₃Si.

15 Intermedio 42

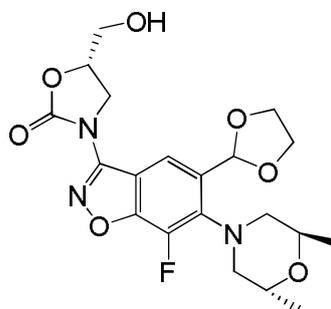
(S)-5-((*tert*-Butildifenilsililo)metil)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)oxazolidin-2-ona



20 El **Intermedio 42** se preparó a partir del **Intermedio 41** y el **Intermedio 11** utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 32**. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (s, 9 H) 1,2 (d, 6 H) 2,9 (dd, 2 H) 3,2-3,3 (m, 2 H) 3,8-4,1 (m, 9 H) 4,3 (t, 1 H) 4,95-5,1 (m, 1 H) 6,2 (s, 1 H) 7,3-7,7 (m, 10 H) 8,5 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 676 para C₃₆H₄₂FN₃O₇Si.

25 Intermedio 43

(S)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona

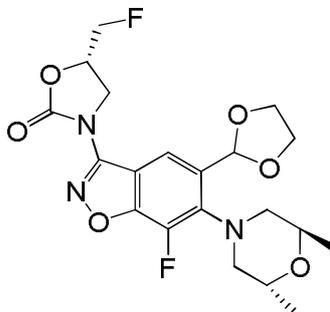


35 Se añadieron de forma secuencial ácido acético (0,89 ml, 15,5 mmol) y una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (3,1 ml, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano a una solución del **Intermedio 42** (2,1 g, 3,11 mmol) disuelto en 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, el cual se concentró para proporcionar un material bruto que se purificó en una columna de gel de sílice (un gradiente de un 50-70 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto del título (1,33 g, 98 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (d, 6 H) 2,8-3,3 (m, 4 H) 3,5-3,8 (m, 2 H) 3,9-4,3 (m, 8 H) 4,7-5,05 (m, 1 H) 6,2 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 438 para C₂₀H₂₄FN₃O₇.

Intermedio 44

(S)-3-(6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-(fluorometil)oxazolidin-2-ona

5



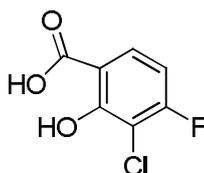
El **Intermedio 44** se preparó a partir del **Intermedio 43** utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 35**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,3 (d, 6 H) 3,0 (dd, 2 H) 4,0-4,2 (m, 8 H) 4,3 (t, 1 H) 4,55-4,9 (m, 3 H) 5,0-5,25 (m, 1 H) 6,3 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 440 para C₂₀H₂₃F₂N₃O₆.

10

Intermedio 45

Ácido 3-cloro-4-fluoro-2-hidroxibenzoico

15



Se añadió hidróxido de sodio (208 g, 5,21 mol) en porciones a una solución agitada de ácido 3-cloro-2,4-difluorobenzoico (200 g, 1,04 mol) en 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona (1 l) y la mezcla se calentó hasta 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con HCl 2 N enfriado con hielo (350 ml), con lo cual precipitó un sólido blanco que se separó por filtración. El sólido filtrado se disolvió en éter *t*-butil metílico (500 ml), se lavó con una solución de salmuera saturada (150 ml) y se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. Rendimiento: 180 g (91 %). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ: 6,8 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 11,3 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 189 para C₇H₄ClFO₃.

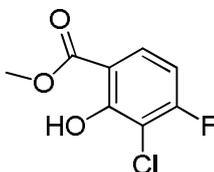
20

25

Intermedio 46

3-Cloro-4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo

30



Se añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (75,9 g, 0,60 mol) y dimetilformamida (1 ml) a una solución agitada y enfriada con hielo del **Intermedio 45** (57,0 g, 0,29 mol) en diclorometano anhidro (570 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminaron los componentes volátiles al vacío para obtener un sólido amarillo, al cual se añadió metanol (350 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una solución enfriada con hielo de HCl 2 N (1,0 l), con lo cual precipitó un sólido que se separó por filtración. Este sólido húmedo se disolvió en éter dietílico (1,5 l), el cual se separó y se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 58,0 g (95 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ: 3,9 (s, 3H), 7,0 (t, 1H), 7,8 (dd, 1H), 11,3 (s, 1H).

35

40

Intermedio 47

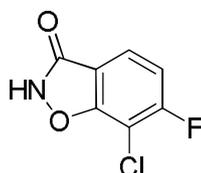
3-Cloro-4-fluoro-N,2-dihidroxibenzamida



Se añadieron secuencialmente clorhidrato de hidroxilamina (43,3 g, 0,62 mol) y pellets de KOH (73,2 g, 1,30 mol) a una solución del **Intermedio 46** (58,0 g, 0,28 mol) en metanol (580 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y el pH de la solución se ajustó hasta 2 mediante la adición de una solución de HCl 1,5 N enfriada con un baño de hielo (3,0 l), con lo cual precipitó un sólido blanco. El sólido se filtró y se secó bien al vacío. A continuación, el sólido se disolvió en acetato de etilo (500 ml), el cual se lavó con ácido clorhídrico 1,5 N (200 ml) y una solución de salmuera (200 ml), y se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente proporcionó el producto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 55,0 g (94 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,0 (t, 1H), 7,7 (dt, 1H), 9,6 (s a, 1H), 11,9 (s, 1H), 13,9 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 206 para C₇H₅ClFNO₃.

Intermedio 48

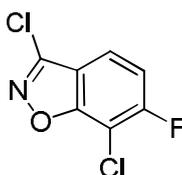
7-Cloro-6-fluorobenzo[d]isoxazol-3(2H)-ona



Se añadió carbonildiimidazol (86,75 g, 0,54 mol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) gota a gota a una solución agitada del **Intermedio 47** (55,0 g, 0,27 mol) en tetrahidrofurano anhidro (550 ml) a 70 °C durante una hora y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora más. Se eliminaron los disolventes al vacío y el semisólido obtenido se agitó enérgicamente con ácido clorhídrico 2 N enfriado con hielo (500 ml) durante 10 minutos. El sólido blanco obtenido se filtró y se disolvió en acetato de etilo (500 ml), el cual se lavó con una solución de salmuera (150 ml) y se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 47,0 g (94 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,0 (t, 1H), 8,4 (dd, 1H), 13,5 (s a, 1H). MS (ES) MH⁺: 186 para C₇H₃ClFNO₂.

Intermedio 49

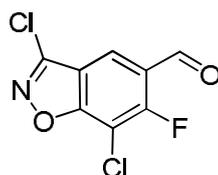
3,7-Dicloro-6-fluorobenzo[d]isoxazol



A una mezcla enfriada con hielo del **Intermedio 48** (47,0 g, 0,25 mol), se añadieron oxiclورو de fósforo (114,3 g, 0,75 mol) y trietilamina (25,36 g, 0,25 mol) y la mezcla se calentó a 140 °C en un tubo sellado durante 6 horas. La masa de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió lentamente agua enfriada con hielo con agitación enérgica. El sólido obtenido se filtró y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y agua enfriada con hielo. A continuación, el sólido húmedo se disolvió en éter dietílico (2,0 l), el cual se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a 35 °C proporcionó el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 32,0 g (62 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,6 (t, 1H), 7,9 (dd, 1H). MS (ES) MH⁺: 206,0 para C₇H₂Cl₂FNO.

Intermedio 50

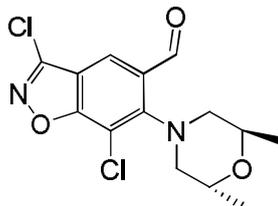
3,7-Dicloro-6-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



Se añadió gota a gota una solución 1,6 M de *n*-butillitio (194,17 ml, 0,31 mol) en hexanos a una solución de tetrametilpiperidina (48,26 g, 0,34 mol) en tetrahidrofurano (160 ml) a -10 °C y la solución se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y, a esta, se le añadió el **Intermedio 49** (32,0 g, 0,16 mol) en tetrahidrofurano (160 ml). Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadió dimetilformamida (22,69 g, 0,31 mol) y se continuó agitando a -78 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó mediante la adición de ácido acético (46,6 g, 0,78 mol) y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y a continuación se secaron con Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el producto bruto, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando un gradiente de un 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 27,5 g (76 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,4 (d, 1H), 10,2 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 233 para C₈H₂Cl₂FNO₂.

Intermedio 51

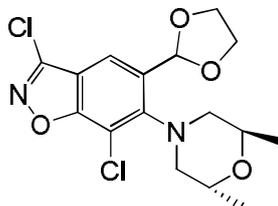
3,7-Dicloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



Una mezcla del **Intermedio 50** (15 g, 64,10 mmol), (2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolina (7,38 g, 64,10 mmol) y K₂CO₃ (13,29 g, 96,15 mmol) en butironitrilo (80 ml) y agua (8 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Se eliminó el disolvente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo, el cual se lavó con agua y salmuera. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener un sólido de color amarillo claro que concordaba con el compuesto del título (21,2 g, 100 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (d, 6 H) 3,0 (dd, 2 H) 3,55 (dd, 2 H) 4,1 - 4,2 (m, 2 H) 8,1 (s, 1 H) 10,3 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 329 para C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₃.

Intermedio 52

3,7-Dicloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]isoxazol



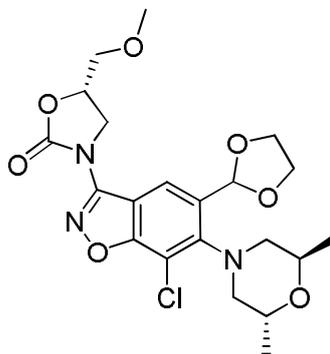
A una solución del **Intermedio 51** (21 g, 63,8 mmol) disuelto en 200 ml de tolueno, se añadieron etano-1,2-diol (15,8 g, 255 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,55 g, 3,19 mmol). La mezcla se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica de agua durante 4 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con éter, el cual se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso y agua. Tras secar (MgSO₄) y eliminar el disolvente, se obtuvo un residuo que se purificó en gel de sílice (un 25 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto del título (21,35 g, 90 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (s a, 3 H) 1,3 (s a, 3 H) 2,7 - 3,2 (m, 3 H) 3,5 - 3,75 (m, 1 H) 3,9 - 4,25 (m, 6 H) 6,2 (s, 1 H) 7,9 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 373 para C₁₆H₁₈Cl₂N₂O₄.

Los 3 Intermedios siguientes se prepararon a partir de los materiales de partida indicados utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 42**.

Intermedio 53

(S)-3-(6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-(metoxi-metil)oxazolidin-2-

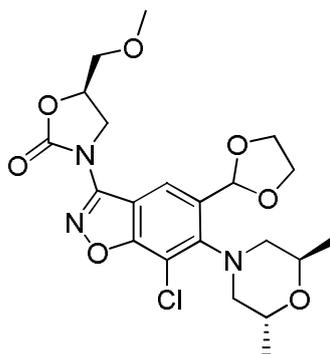
ona



5 Materiales de partida: (S)-5-(metoximetil)oxazolidin-2-ona (adquirida de Sanyo Co.,LTD) y el **Intermedio 52**. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,0-1,3 (m, 3 H), 1,3-1,6 (m, 3 H), 2,8 (d, 1 H), 2,9 (s, 1 H), 3,0 (s, 1 H), 3,05 (d, 1 H), 3,2 (d, 1 H) 3,4-3,5 (m, 3 H), 3,7 (cd, 2 H), 3,8-4,0 (m, 1 H), 4,1-4,35 (m, 6H), 4,9 (ddd, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 8,7 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 468 para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_7$.

10 **Intermedio 54**

(R)-3-(6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-(metoxi-metil)oxazolidin-2-ona



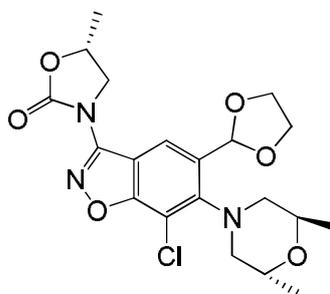
15

Material de partida: (R)-5-(metoximetil)oxazolidin-2-ona (adquirida de Sanyo Co.,LTD) y el **Intermedio 52**. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (m, 3 H), 1,45 (m, 3 H) 2,8 (d, 1 H), 3,1 (d, 1 H), 3,2-3,4 (m, 2 H), 3,4-3,5 (m, 3 H), 3,7 (cd, 2 H), 3,85 (d, 2 H), 3,9-4,3 (m, 6H), 4,8- 5,0 (m, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 8,7 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 468 para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_7$.

20

Intermedio 55

(R)-3-(7-Cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)-5-metiloxazolidin-2-ona



25

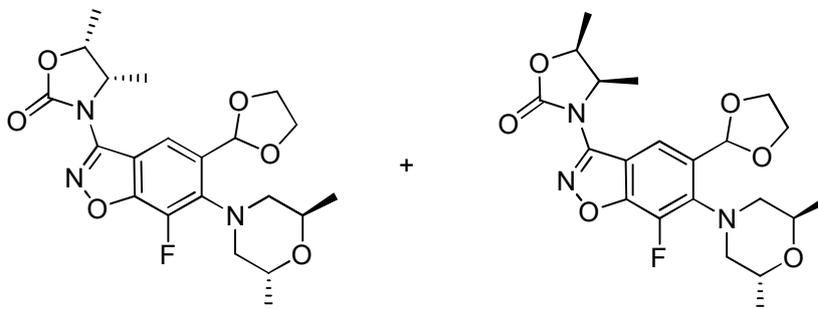
Material de partida: (R)-5-metiloxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Chouhan, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.* (2009), 74(16), 6181-6189) y el **Intermedio 52**. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,1 (s, 3 H) 1,3 (s, 3 H) 1,5 (d, 3 H) 2,7-3,2 (m, 3 H) 3,5-4,3 (m, 9 H) 4,9-5,2 (m, 1 H) 6,2 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 438 para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_6$.

30

Intermedios 56 y 57

(4S,5R)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4,5-dimetiloxazolidin-2-ona y (4R,5S)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4,5-dimetiloxazolidin-2-ona

5



Se añadió lentamente una suspensión de NaH en 10 ml de dimetilformamida a una solución de 4,5-dimetiloxazolidin-2-ona (2,7 g, 18,8 mmol, sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Chouhan, Gagan; C. J.O.C., 2009, 74, pág. 6181) en 50 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió el **Intermedio 11** (6,7 g, 18,8 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 100 °C durante una hora. La mezcla resultante se enfrió, se vertió sobre NH₄Cl acuoso enfriado con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄). Después de concentrarla, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (elución con un 0-5 % de metanol en CHCl₃) para obtener un sólido constituido por una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron mediante HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak IC (250 x 4,6 mm) (hexano:metanol:etanol (70:15:15) 1,0 ml/min) para obtener 2 componentes: el **Intermedio 56** como el primer isómero eluido y el **Intermedio 57** como el segundo isómero eluido.

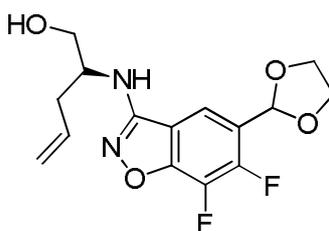
El **Intermedio 56** fue el primer isómero eluido. Rendimiento: 840 mg (10 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (d, 6 H), 1,3 (d, 3 H), 1,4 (d, 3 H), 2,9 (s, 2 H), 3,2 (d, 2 H), 3,9 - 4,2 (m, 6 H), 4,7 (s, 1 H), 5,1 (s, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 8,3 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 436 para C₂₁H₂₆ClN₃O₆.

El **Intermedio 57** fue el segundo isómero eluido. Rendimiento: 920 mg (11 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (d, 6 H), 1,3 (d, 3 H), 1,4 (d, 3 H), 2,9 (dd, 2 H), 3,2 (d, 2 H), 3,9 - 4,2 (m, 6 H), 4,5 - 4,9 (m, 1 H), 4,9 - 5,2 (m, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 8,3 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 436 para C₂₁H₂₆ClN₃O₆.

Intermedio 58

(S)-2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-ilamino)pent-4-en-1-ol

30

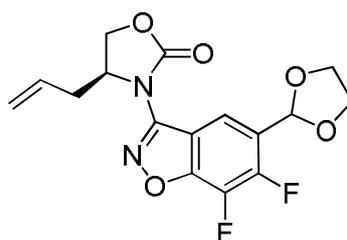


El **Intermedio 58** se preparó a partir del **Intermedio 16** y (S)-2-aminopent-4-en-1-ol utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 17**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,6 (s a, 1 H), 2,5 (t, 2 H), 3,7-4,0 (m, 3 H), 4,0-4,35 (m, 4 H), 4,5 (d, 1 H), 5,0-5,3 (m, 2 H), 5,7-6,0 (m, 1 H), 6,1 (s, 1 H), 7,5 (dd, 1 H). MS (ES) MH⁺: 327 para C₁₅H₁₆F₂N₂O₄.

Intermedio 59

(S)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-il)-4-aliloxazolidin-2-ona

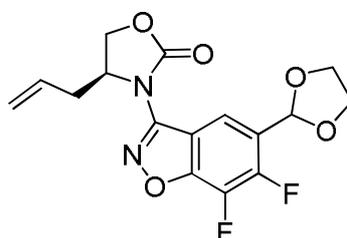
40



5 El **Intermedio 59** se preparó a partir del **Intermedio 58** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 18**. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,5-2,7 (m, 1 H), 2,7-2,9 (m, 1 H), 4,0-4,3 (m, 4 H), 4,4 (dd, 1 H), 4,6 (t, 1 H), 4,7-4,9 (m, 1 H), 5,1 - 5,3 (m, 2 H), 5,6 - 5,9 (m, 1 H), 6,1 (s, 1 H), 8,4 (dd, 1 H). MS (ES) MH^+ : 353 para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$.

Intermedio 60

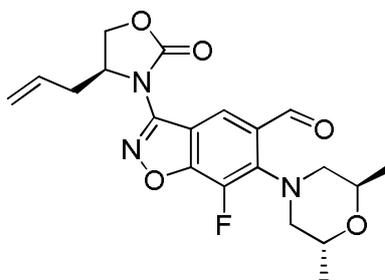
10 3-((S)-4-Alil-2-oxooxazolidin-3-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



15 El **Intermedio 60** se preparó a partir del **Intermedio 59** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 19**. MS (ES) MH^+ : 309 para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$.

Intermedio 61

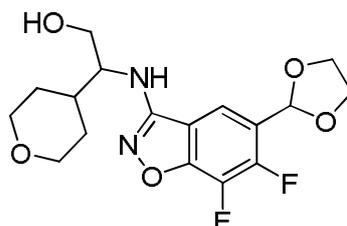
20 3-(((S)-4-Alil-2-oxooxazolidin-3-il)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



25 El **Intermedio 61** se preparó a partir del **Intermedio 60** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 20**. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,2-1,4 (m, 6 H), 2,5-2,7 (m, 1 H), 2,7-2,9 (m, 1 H), 2,9-3,1 (m, 2 H), 3,4 (dt, 2 H), 3,9-4,3 (m, 2 H), 4,3-4,5 (m, 1 H), 4,5-4,8 (m, 2 H), 5,0-5,4 (m, 2 H), 5,5-5,9 (m, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 10,4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 404 para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$.

Intermedio 62

30 2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-ilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol



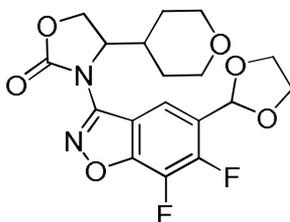
El **Intermedio 62** se preparó a partir del **Intermedio 16** y 4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)oxazolidin-2-ona (adquirida de

Pharmacore, Inc.) utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 17**. MS (ES) MH⁺: 371 para C₁₇H₂₀F₂N₂O₅.

Intermedio 63

5

3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxazolidin-2-ona

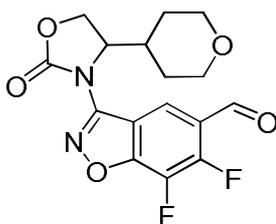


10 El **Intermedio 63** se preparó a partir del **Intermedio 62** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 18**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,7-1,0 (m, 2 H), 1,4-1,6 (m, 5 H), 2,6 (d, 1 H), 3,15-3,5 (m, 2 H), 3,9-4,2 (m, 6 H), 4,35-4,7 (m, 3 H), 5,1-5,5 (m, 2 H), 6,1 (s, 1 H), 8,4 (dd, 1 H). MS (ES) MH⁺: 397 para C₁₈H₁₈F₂N₂O₆.

Intermedio 64

15

6,7-Difluoro-3-(2-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

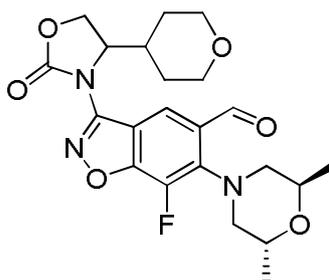


20 El **Intermedio 64** se preparó a partir del **Intermedio 63** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 19**. MS (ES) MH⁺: 353 para C₁₆H₁₄F₂N₂O₅.

Intermedio 65

25

6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((2-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

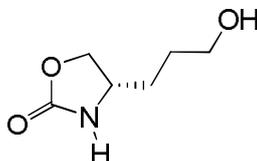


30 El **Intermedio 65** se preparó a partir del **Intermedio 64** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 20**. MS (ES) MH⁺: 448 para C₂₂H₂₆FN₃O₆.

Intermedio 66

35

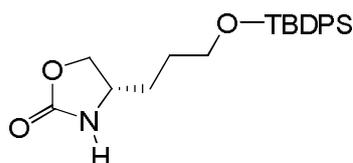
(S)-4-(3-Hidroxipropil)oxazolidin-2-ona



Se añadió NaH (0,365 g, 9,12 mmol, dispersión al 60 %) en porciones a una mezcla enfriada con un baño de hielo de (S)-1,5-dihidroxipentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1 g, 4,56 mmol) disuelto en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se acidificó con HCl al 10 % y se concentró. El residuo se diluyó con metanol y cualquier material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró para obtener la oxazolidinona bruta, la cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,1-1,2 (m, 3 H) 3,4 (d, 2 H) 3,5 (c, 2 H) 3,8-4,0 (m, 1 H) 4,0-4,1 (m, 1 H) 4,2-4,4 (m, 1 H) 4,6-4,7 (m, 2 H) 7,7 (s a, 1 H).

10 **Intermedio 67**

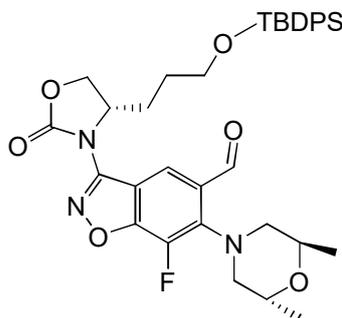
(S)-4-(3-(*tert*-Butildifenilsililoxi)propil)oxazolidin-2-ona



15 El **Intermedio 67** se preparó a partir del **Intermedio 66** utilizando un procedimiento similar al de la síntesis del **Intermedio 41**. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (s, 9 H) 1,45-1,7 (m, 4 H) 3,6-3,8 (m, 3 H) 3,9 (dd, 1 H) 4,3 (t, 1 H) 7,4-7,5 (m, 6 H) 7,6-7,7 (m, 4 H) 7,7 (s, 1 H).

20 **Intermedio 68**

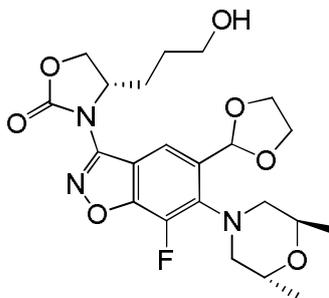
(S)-4-(3-(*tert*-Butildifenilsililoxi)propil)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzof[*d*]isoxazol-3-il)oxazolidin-2-ona



25 El **Intermedio 68** se preparó a partir del **Intermedio 67** y el **Intermedio 11** utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 42**. MS (ES) MH⁺: 704 para C₃₈H₄₆FN₃O₇Si.

30 **Intermedio 69**

(S)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzof[*d*]isoxazol-3-il)-4-(3-hidroxipropil)oxazolidin-2-ona



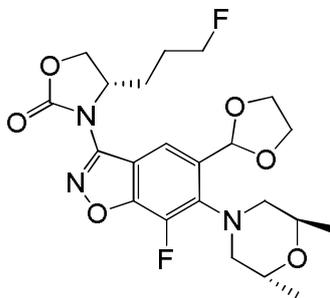
35 El **Intermedio 69** se preparó a partir del **Intermedio 68** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 43**. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,2 (d, 5 H) 1,3-1,5 (m, 2 H) 1,7-2,0 (m, 2 H) 2,9 (dd, 2 H) 3,2-3,4 (m, 4H) 3,95-4,1 (m, 6 H) 4,3-4,5 (m, 2 H) 4,6-4,8 (m, 2 H) 6,2 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 466 para C₂₂H₂₈FN₃O₇.

40

Intermedio 70

(S)-3-(6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-(3-fluoropropil)oxazolidin-2-ona

5

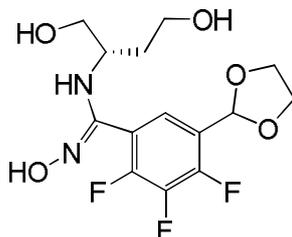


Se añadió una solución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,149 ml, al 50 % en tetrahidrofurano, 0,40 mmol) a una solución enfriada con un baño de hielo del **Intermedio 69** (125 mg, 0,27 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂. La solución se calentó hasta temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. Después de desactivar la mezcla con NaHCO₃ acuoso, esta se extrajo con CH₂Cl₂. Se eliminó el disolvente del extracto orgánico y el residuo se cromatografió en gel de sílice (un 50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 83 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 6 H) 1,5-2,1 (m, 4 H) 2,9 (dd, 2 H) 3,2-3,3 (m, 2 H) 3,9-4,1 (m, 6 H) 4,3-4,6 (m, 3 H) 4,6-4,8 (m, 2 H) 6,2 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 468 para C₂₂H₂₇F₂N₃O₆.

15

Intermedio 71

N-(1,4-Dihidroxitbutan-2-il)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-N-hidroxi-benzimidamida



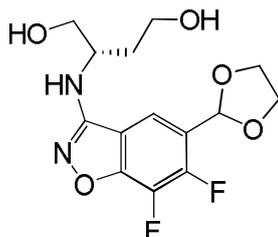
20

El **Intermedio 16** (2,07 g, 7,34 mmol) y (S)-2-aminobutano-1,4-diol (1,3 g, 9,18 mmol) se agitaron en 50 ml de dimetilformamida a la vez que se enfriaban con un baño de agua/hielo. Se añadió trietilamina (7,68 ml, 55,09 mmol) lentamente durante ~10 minutos y se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en 4 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo. La solución espesa se filtró a través de un tubo de gel de sílice (10 ml de capacidad) eluyendo con acetato de etilo. El eluyente se concentró para proporcionar 3,45 g (100 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,4-1,7 (m, 2 H) 3,3 (t, 2 H) 3,3-3,5 (m, 3 H) 3,9-4,1 (m, 6 H) 4,3 (t, 1H) 4,6 (t, 1 H) 5,7 (d, 1 H) 5,9-6,1 (m, 1 H) 7,3 (td, 1 H) 9,9 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 351 para C₁₄H₁₇F₃N₂O₅.

30

Intermedio 72

(S)-2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-ilamino)butano-1,4-diol



35

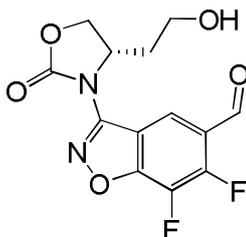
Una mezcla del **Intermedio 71** (3,2 g, 9,14 mmol) y CsCO₃ (5,95 g, 18,27 mmol) se disolvió en dimetilformamida (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se decantó para separar las sales sólidas y se filtró. El sólido se lavó 3X con éter y se filtró. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. El acetato de etilo se separó y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases

40

orgánicas se lavaron 3 veces con NaCl acuoso saturado, se secaron con MgSO₄ y se concentraron para obtener un aceite. El aceite se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde CH₂Cl₂ hasta un 10 % de CH₂Cl₂ en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 1,0 g, 33 %. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,6-1,9 (m, 2 H) 3,4-3,6 (m, 4 H) 3,7 (td, 1 H) 3,9-4,2 (m, 4 H) 4,4 (t, 1 H) 4,6-4,8 (m, 1 H) 5,7-5,8 (m, 1 H) 6,1 (s, 1 H) 7,05 (d, 1 H) 8,0 (dd, 1 H). MS (ES) MH⁺: 331 para C₁₄H₁₆F₂N₂O₅.

Intermedio 73

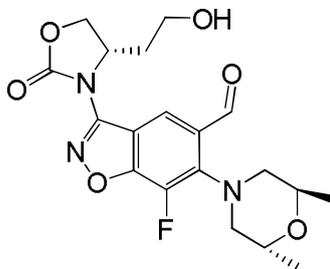
(S)-6,7-Difluoro-3-(4-(2-hidroxietyl)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



El **Intermedio 72** (220 mg, 0,67 mmol) y carbonildiimidazol (412 mg, 2,54 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (20 ml). Se añadió dimetilaminopiridina (31 mg, 0,25 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de HCl 1 N acuoso y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 4 horas. A continuación, se añadieron 2 ml de HCl 6 N y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron para obtener un aceite. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde hexanos hasta acetato de etilo para obtener 100 mg (48 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,9 (m, 1 H), 2,2 (m, 1 H) 3,5 (c, 2 H), 4,5-4,6 (m, 1 H), 4,6-4,7 (m, 2 H), 4,7-4,8 (m, 2 H), 8,7 (dd, 1 H), 10,2 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 313 para C₁₃H₁₀F₂N₂O₅.

Intermedio 74

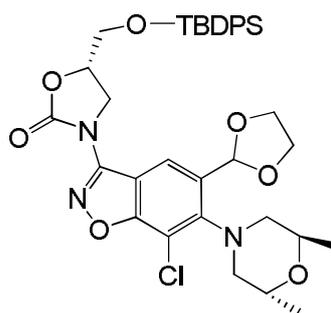
6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((S)-4-(2-hidroxietyl)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



Se calentó una solución del **Intermedio 73** (100 mg, 0,32 mmol), diisopropiletilamina (225 µl, 1,29 mmol) y (2R,6R)-2,6-dimetilmorfolina (44 µl, 0,35 mmol) en 5 ml de acetonitrilo a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron para obtener un aceite. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde hexanos hasta acetato de etilo para obtener el compuesto del título (60 mg, 0,147 mmol, 46,0 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,3-1,4 (m, 6 H), 1,9-2,1 (m, 1 H), 2,3-2,5 (m, 1 H), 3,0 (ddd, 2 H), 3,4 (dt, 2 H), 3,7-3,9 (m, 2 H), 4,2-4,3 (m, 2 H), 4,5-4,5 (m, 1 H), 4,7-4,9 (m, 2 H), 8,7 (d, 1 H), 10,4 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 408 para C₁₉H₂₂FN₃O₆.

Intermedio 75

(S)-5-((terc-Butildifenilsililo)metil)-3-(7-cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)oxazolidin-2-ona



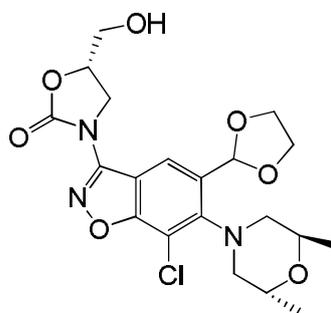
El **Intermedio 75** se preparó a partir de los **Intermedios 41 y 52** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 32**. MS (ES) MH^+ : 693 para $C_{36}H_{42}ClN_3O_7Si$.

5

Intermedio 76

(S)-3-(7-Cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona

10



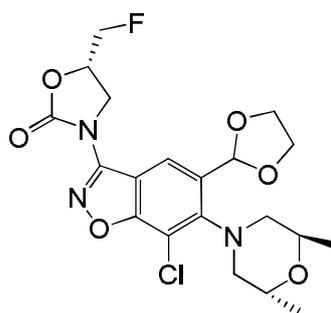
El **Intermedio 76** se preparó a partir del **Intermedio 75** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 43**. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,1 (s a, 3 H) 1,3 (s a, 3 H) 2,7-2,9 (m, 1 H) 3,0-3,2 (m, 2 H) 3,6-3,8 (m, 3 H) 3,9-4,2 (m, 8 H) 4,8-5,0 (m, 1 H) 5,3 (t, 1 H) 6,2 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 454 para $C_{20}H_{24}ClN_3O_7$.

15

Intermedio 77

(S)-3-(7-Cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)-5-(fluorometil)oxazolidin-2-ona

20



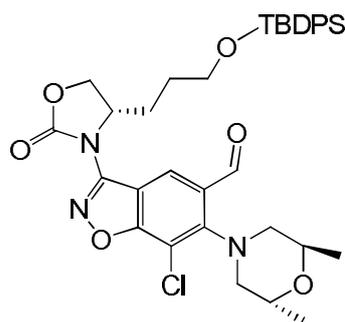
El **Intermedio 77** se preparó a partir del **Intermedio 76** utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 70**. 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,1 (s a, 3 H) 1,3 (s a, 3 H) 2,65-2,9 (m, 1 H) 2,9-3,2 (m, 2 H) 3,5-3,7 (m, 1 H) 3,8-4,2 (m, 7 H) 4,2-4,35 (m, 1 H) 4,6-4,9 (m, 2 H) 5,05-5,3 (m, 1 H) 6,2 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 456 para $C_{20}H_{23}ClFN_3O_6$.

25

Intermedio 78

(S)-4-(3-(*tert*-Butildifenilsililoxi)propil)-3-(7-cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)oxazolidin-2-ona

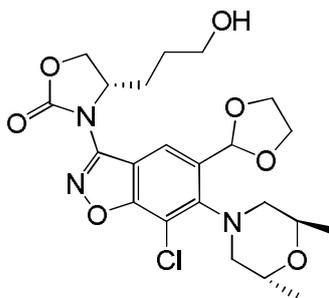
30



5 El **Intermedio 78** se preparó a partir del **Intermedio 67** y el **Intermedio 52** utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 42**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (s, 9 H) 1,1 (s a, 3 H) 1,3 (s a, 3 H) 1,4-1,65 (m, 2 H) 1,85-2,0 (m, 2 H) 2,7-3,1 (m, 3 H) 3,5-3,7 (m, 3 H) 3,95-4,2 (m, 6 H) 4,3-4,4 (m, 1 H) 4,6-4,8 (m, 2 H) 6,2 (s, 1 H) 7,3-7,5 (m, 6 H) 7,5-7,6 (m, 4 H) 8,4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 720 para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{IN}_3\text{O}_7\text{Si}$.

Intermedio 79

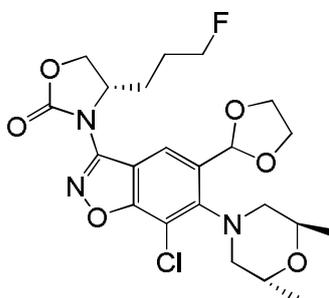
10 (S)-3-(7-Cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)-4-(3-hidroxipropil)oxazolidin-2-ona



15 El **Intermedio 79** se preparó a partir del **Intermedio 78** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 43**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,1 (s a, 3 H) 1,25-1,5 (m, 5 H) 1,7-2,0 (m, 2 H) 2,7-2,9 (m, 1 H) 3,0-3,2 (m, 2 H) 3,3-3,45 (m, 2 H) 3,5-3,7 (m, 1 H) 3,9-4,15 (m, 6 H) 4,3-4,5 (m, 2 H) 4,6-4,8 (m, 2 H) 6,2 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 482 para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_7$.

Intermedio 80

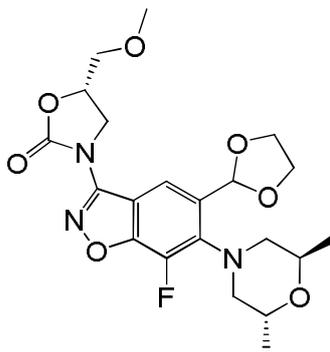
20 (S)-3-(7-Cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)-4-(3-fluoropropil)oxazolidin-2-ona



25 El **Intermedio 80** se preparó a partir del **Intermedio 79** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 70**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,1 (s a, 3 H) 1,3 (s a, 3 H) 1,5-2,0 (m, 4 H) 2,7-2,9 (m, 1 H) 3,0-3,1 (m, 2 H) 3,5-3,7 (m, 1 H) 3,9-4,15 (m, 6 H) 4,3-4,6 (m, 3 H) 4,65-4,8 (m, 2 H) 6,2 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 484 para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_6$.

Intermedio 81

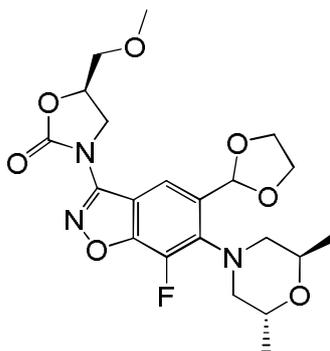
35 (S)-3-(6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-(metoximetil)oxazolidin-2-ona



5 El **Intermedio 81** se preparó a partir del **Intermedio 11** y (*S*)-5-(metoximetil)oxazolidin-2-ona (adquirida de Daisco Co., LTD) utilizando el procedimiento descrito para el **Intermedio 12**. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,2 (d, 6H), 2,9 (dd, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,6-4,3 (m, 9H), 4,9-5,2 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 8,4 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 452 para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_7$.

10 **Intermedio 82**

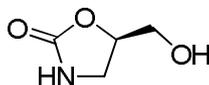
(*R*)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)-5-(metoximetil)oxazolidin-2-ona



15 El **Intermedio 82** se preparó a partir de (*R*)-5-(metoximetil)oxazolidin-2-ona (adquirida de Daisco Co., LTD) y el **Intermedio 11** utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 12**. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,2 (d, 6 H) 2,9 (dd, 4,8 Hz, 2 H) 3,1-3,3 (m, 2 H) 3,3 (s, 3 H) 3,6-4,3 (m, 9 H) 4,9 -5,1 (m, 1 H) 6,2 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 452 para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_7$.

20 **Intermedio 83**

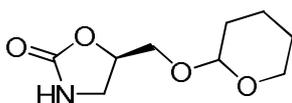
(5*R*)-5-(Hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



25 A una solución agitada de 3-amino-1,2-propanodiol (5,07 g, 55,7 mmol) en agua (60 ml), se añadió bicarbonato de sodio (20,70 g, 195,3 mmol) y a continuación trifosgeno (4,70 g, 15,8 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1,5 N cuidadosamente, se eliminó el agua al vacío y el residuo se disolvió en etanol (250 ml) y se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con etanol (250 ml) y los disolventes de los filtrados se eliminaron al vacío. El sólido obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de metanol en acetato de etilo. Rendimiento: 3,30 (51 %) ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,18-3,30 (m, 1H), 3,45-3,56 (m, 3H), 4,47-4,55 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 7,39 (s, 1H).

35 **Intermedio 84**

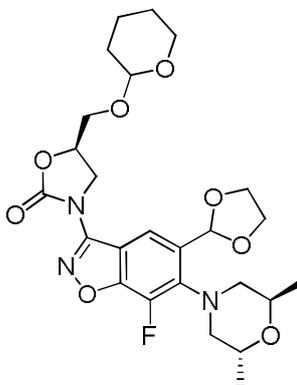
(5*R*)-5-[(Tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



A una solución agitada del **Intermedio 83** (5,0 g, 42,7 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadieron *p*-toluenosulfonato de piridinio (1,07 g, 4,27 mmol) y 3,4-dihidropirano (5,84 ml, 64,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de salmuera (25 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un 50 % de acetato de etilo en hexano. Rendimiento: 5,0 g (58 %) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,45-1,49 (m, 4H), 1,57-1,73 (m, 2H), 3,12-3,28 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 3H), 3,67-3,75 (m, 2H), 4,62-4,63 (m, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 7,50 (s, 1H). MS (ELSD) MH⁺: 202,2 para C₉H₁₅FNO₄.

Intermedio 85

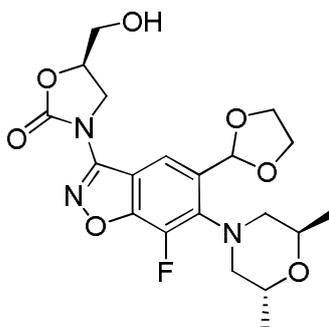
(5*R*)-3-[6-[(2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5-[(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



A una solución agitada de hidruro de sodio (0,61 g, 25,5 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se añadió una solución del **Intermedio 84** (2,57 g, 12,7 mmol) en dimetilformamida (20 ml) lentamente a 0 °C durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió una solución del **Intermedio 11** (4,55 g, 12,7 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a la misma temperatura y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano. Rendimiento: 2,0 g (30 %) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 1,16 (d, 6H), 1,39-1,48 (m, 5H), 2,85-2,90 (m, 2H), 3,18-3,21 (m, 4H), 3,58-3,83 (m, 2H), 3,93-3,99 (m, 2H), 4,04-4,07 (m, 5H), 4,46-4,58 (m, 2H), 4,67-4,76 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). MS (ES) MH⁺: 522,2 para C₂₅H₃₂FN₃O₈.

Intermedio 86

(5*R*)-3-[6-[(2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

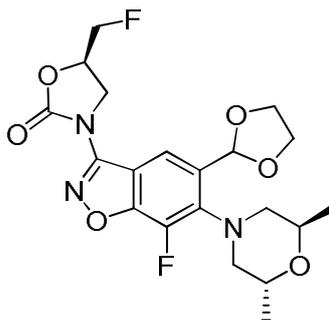


A una solución agitada del **Intermedio 85** (2,6 g, 4,99 mmol) en tolueno (20 ml), se añadió etilenglicol (2,0 ml) y a continuación *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,23 g, 0,99 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato

de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un 30 % de acetato de etilo en hexano. Rendimiento: 1,40 g (66 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,20 (d, 6H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,21-3,23 (m, 2H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 3H), 4,04-4,10 (m, 4H), 4,19 (t, 1H), 4,88-4,92 (m, 1H), 5,30 (t, 1H), 6,18 (s, 1H), 8,45 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 438,4 para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_7$.

Intermedio 87

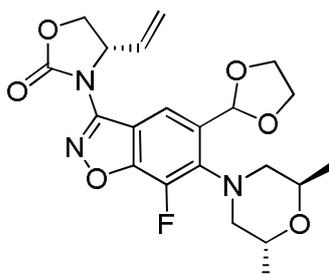
10 (5R)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5-(fluorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona



15 A una solución agitada del **Intermedio 86** (0,10 g, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,17 g, 1,06 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora más y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol (1 ml) a la mezcla de reacción y se eliminaron los componentes volátiles al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (5 ml), agua (10 ml) y finalmente con una solución de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío. El sólido obtenido era suficientemente puro y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,05 g (55 %). MS (ES) MH^+ : 440,4 para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$

Intermedio 88

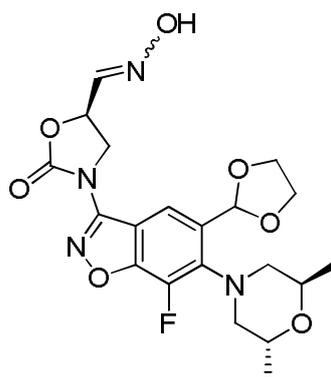
25 (4S)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona



30 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,71 g, 17,6 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se añadió lentamente una solución de (4S)-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía de *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 6607 - 6620, 2,0 g, 17,6 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió una solución del **Intermedio 11** (3,1 g, 8,84 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a la misma temperatura. Esta mezcla se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas, se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 0,70 g (19 %). MS (ES) MH^+ : 434,3 para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$.

Intermedio 89

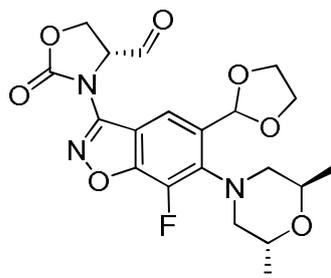
40 (5R)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5-[(E)-(hidroxiimino)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



5 A una solución de sulfóxido de dimetilo (0,22 g, 2,74 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadió cloruro de oxalilo (0,18 g, 1,37 mmol) a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. A esto, se añadió una solución del **Intermedio 86** (0,4 g, 0,92 mmol) en diclorometano (3 ml) gota a gota a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 horas antes de añadir trietilamina (0,46 g, 4,50 mmol) a la misma temperatura. A continuación, la temperatura se ajustó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas, se añadió agua (5 ml) y se diluyó con diclorometano (5 ml). Las fases orgánicas se extrajeron y se secaron con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío a temperatura ambiente. El material bruto (0,36 g) se
 10 disolvió en etanol absoluto (10 ml), se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,9 g, 1,20 mmol) y a continuación acetato de sodio (0,08 g, 1,20 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se eliminaron los componentes volátiles, el residuo se vertió sobre agua y se filtró, y el producto precipitado se lavó con agua (25 ml) y se secó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. El compuesto se obtuvo como una mezcla indefinida de isómeros *E* y *Z* (proporción 1:2 según ^1H RMN). Rendimiento: 0,13 g (35 %) ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,24 (s a, 6H), 2,89-2,93 (m, 2H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 2H), 4,02-4,11 (m, 4 H), 4,20 (t, 1H), 4,34 y 4,44 (t, 1H), 5,43 y 5,82 (quint., 1H), 6,18 (s, 1H), 7,21 y 7,65 (d, 1H), 8,41-8,42 (m, 1H), 11,58 y 11,78 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 451,4 para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_7$.

Intermedio 90

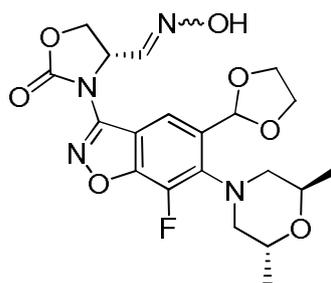
20 (4R)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-carbaldehído



25 A una solución del **Intermedio 88** (0,4 g, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (4 ml), se añadieron *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,22 g, 1,84 mmol) y una solución al 2 % en peso de tetraóxido de osmio en *t*-butanol (0,02 g, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta solución, se añadió yodosodiacetato de benceno (0,75 g, 2,3 mmol) y se agitó durante 16 horas. La masa de la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), se secaron con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío. El sólido se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,40 g (bruto). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,24 (d, 6H), 2,89-2,96 (m, 2H), 3,31-3,50 (m, 2H), 4,02-4,17 (m, 8H), 4,56-4,74 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,90 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 451,4 para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_7$.

Intermedio 91

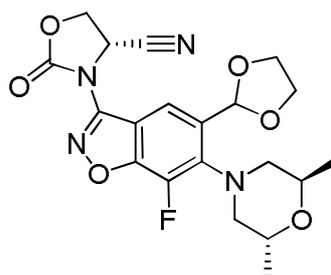
35 (4S)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4-[(E)-(hidroxiimino)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



5 A una solución del **Intermedio 90** (0,4 g, 0,92 mmol) en piridina (5 ml) y metanol (5 ml), se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,08 g, 1,1 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 30 minutos. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el producto bruto se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), y se secó con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título como una mezcla 40:60 de isómeros E/Z, que se purificó adicionalmente lavándola con hexano (25 ml). Rendimiento: 0,37 g (90 %) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,24 (d, 6H), 2,89-2,91 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,96-4,07 (m, 6H), 4,31 y 4,52 (dd, 1H), 4,75 y 4,87 (t, 1H), 5,25-5,29 y 5,51-5,61 (m, 1H), 6,16 y 6,17 (s, 1H), 7,12 y 7,53 (d, 1H), 8,27 y 8,37 (s, 1H), 11,24 y 11,55 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 451,4 para C₂₀H₂₃FN₄O₇.

Intermedio 92

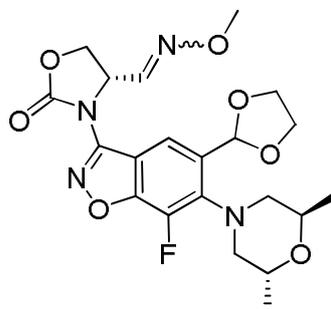
15 (4S)-3-{6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-carbonitrilo



20 Se calentó una solución del **Intermedio 91** (0,18 g, 0,4 mmol) en tricloroacetnitrilo (10 ml) a 95 °C durante una hora. Se evaporaron los componentes volátiles y el producto bruto se recrystalizó utilizando acetato de etilo y hexano. Rendimiento: 0,09 g (53 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,21 (d, 6H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,23 (d, 2H), 3,94-4,04 (m, 6H), 4,85 (d, 2H), 5,64 (dd, 1H), 6,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 436,4 para C₂₀H₂₃FN₄O₇.

Intermedio 93

25 (4S)-3-{6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-[(E)-(metoxiimino)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

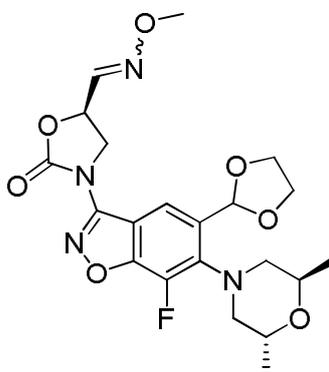


30 El **Intermedio 93** se preparó a partir del **Intermedio 90** y clorhidrato de O-metilhidroxilamina utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 91**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,24 (d, 6H), 2,89-2,91 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,32 y 3,72 (s, 3H), 3,96-4,09 (m, 6H), 4,31 y 4,52 (dd, 1H), 4,75 y 4,87 (t, 1H), 5,25-5,29 y 5,51-5,61 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,25 y 7,66 (d, 1H), 8,27 y 8,36 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 465,4 para C₂₁H₂₅FN₄O₇.

Intermedio 94

35

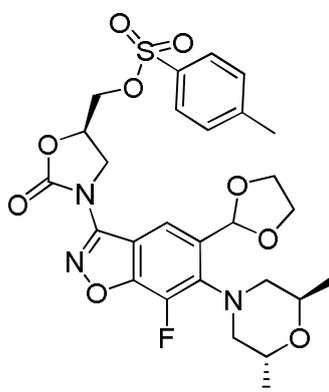
(5R)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-5-[(E)-(metoxiimino)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona



5 El **Intermedio 94** se preparó a partir del **Intermedio 85** y clorhidrato de O-metilhidroxilamina utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del **Intermedio 86**. El compuesto se obtuvo como una mezcla indefinida de isómeros *E* y *Z* (proporción 1:2,3). Rendimiento: 0,13 (30 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,24 (d, 6H), 2,86-2,91 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,76 y 3,83 (s, 3H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 4H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,32-4,44 (m, 1H), 5,25-5,39-5,46 y 5,75-5,76 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,31 y 7,75 (d, 1H), 8,40 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 465,3 para C₂₁H₂₅FN₄O₇.

Intermedio 95

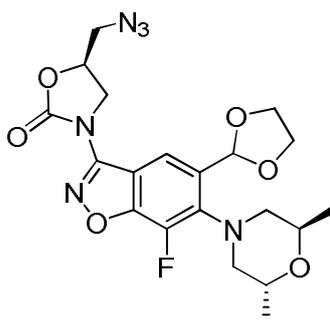
15 4-Metilbencenosulfonato de [(5R)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo



20 A una solución agitada del **Intermedio 86** (2,7 g, 6,10 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,50 g, 12,3 mmol) a 0 °C y a continuación cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,76 g, 9,20 mmol). Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se permitió que la solución resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de una hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se lavó con una solución de ácido cítrico (25 ml), agua (25 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y nuevamente con agua (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío para obtener un producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano. Rendimiento: 3,2 g (88 %) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,20 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 4H), 4,19 (t, 1H), 4,41 (d, 2H), 5,05-5,07 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,38 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 592,4 para C₂₇H₃₀FN₃O₉S.

Intermedio 96

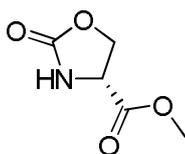
35 (5R)-5-(Azidometil)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-1,3-oxazolidin-2-ona



5 A una solución agitada del **Intermedio 95** (3,20 g, 5,40 mmol) en dimetilformamida (30 ml) en un tubo sellado, se añadió azida sódica (1,0 g, 16,20 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se desactivó con
 10 agua (15 ml) después de que alcanzara la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secaron con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío para obtener el compuesto del título bruto, el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el producto bruto como un líquido viscoso incoloro. Rendimiento: 2,1 g (51 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,24 (d, 6H), 2,90 (dd, 2H), 3,22 (d, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,88 (dd, 1H), 3,95-4,00 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 4H), 4,25 (t, 1H), 5,08-5,11 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 8,44 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 463,4 para C₂₀H₂₃FN₆O₆.

Intermedio 97

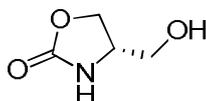
15 **(4R)-2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-carboxilato de metilo**



20 A una suspensión del clorhidrato del éster metílico de la D-serina (25,0 g, 160,7 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), se añadió una solución de trifosfeno (47,68 g, 160,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se sometió a una cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un 5 % de metanol en cloroformo. Rendimiento: 17,5 g (75 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,69 (s, 3H), 4,32-4,33 (m, 1H), 4,32-4,33 (m, 2H), 8,22 (s, 1H).

25 **Intermedio 98**

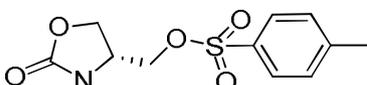
(4S)-4-(Hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



30 A una solución agitada del **Intermedio 97** (15,0 g, 103,4 mmol) en etanol (100 ml), se añadió borohidruro de sodio (1,96 g, 51,7 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla, se añadió ácido clorhídrico 1,5 N y se eliminaron los componentes volátiles al vacío. Se añadió metanol (50 ml) al residuo, se filtró a través de Celite y se eliminaron los disolventes al vacío. El compuesto del título se obtuvo
 35 como un aceite incoloro, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Los datos de HPLC quiral indicaron la presencia de una mezcla de enantiómeros 91,3:8,7 [Columna: Chiralpak AD-H (250 x 4,6) mm 5 μm; fase móvil: hexano:etanol (85:15)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,34-3,35 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,96 (t, 1H), 4,96 (t, 1H), 7,59 (s, 1H).

40 **Intermedio 99**

4-Metilbencenosulfonato de [(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metilo

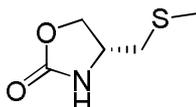


45 A una solución agitada del **Intermedio 98** (11,0 g, 94,0 mmol) en diclorometano (250 ml), se añadieron 4-

dimetilaminopiridina (22,94 g, 188,0 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (26,88 g, 141,0 mmol) a 0 °C y se agitó durante una hora antes de dejar que alcanzara la temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1,5 N (50 ml), agua (50 ml), bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío. A continuación, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,49 (s, 3H), 3,91-3,95 (m, 2H), 3,99-4,02 (m, 2H), 4,30 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,88 (s, 1H). Rendimiento: 12,0 g (47 %).

Intermedio 100

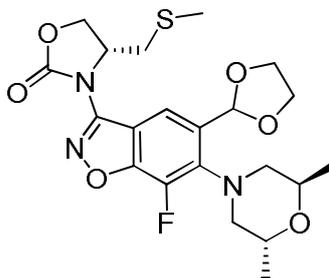
(*R*)-4-((Metiltio)metil)oxazolidin-2-ona



A una solución agitada del **Intermedio 99** (4,00 g, 14,76 mmol) en metanol (30 ml) en un tubo sellado, se añadió tiometóxido de sodio (3,12 g, 44,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), y se secó con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 0,82 g (38 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,08 (s, 3H), 2,59 (d, 2H), 3,93-4,03 (m, 2H), 4,37 (t, 1H), 7,78 (s, 1H).

Intermedio 101

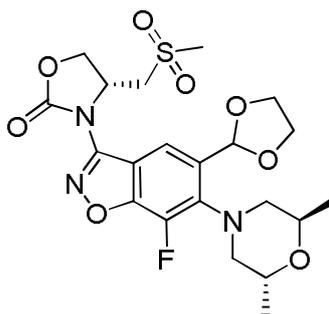
(*R*)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)-4-((metiltio)metil)oxazolidin-2-ona



A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,22 g, 5,5 mmol) en dimetilformamida (5 ml), se añadió una solución del **Intermedio 100** (0,82 g, 5,5 mmol) en dimetilformamida (10 ml) lentamente a 0 °C durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió una solución del **Intermedio 11** (1,96 g, 5,50 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a la misma temperatura. Esta mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas, se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 0,70 g (27 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,22 (s a, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,86-2,91 (m, 2H), 3,02-3,04 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,96-4,07 (m, 6H), 4,42 (dd, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,84-4,86 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 8,28 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 468,2 para C₂₁H₂₆FN₃O₆S.

Intermedio 102

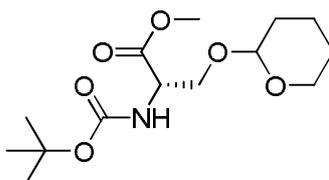
(*R*)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)-4-((metilsulfonil)metil)oxazolidin-2-ona



5 A una solución agitada del **Intermedio 101** (0,20 g, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,37 g, 2,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,20 g (94 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,22 (s a, 6H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,20-3,23 (m, 2H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 4H), 4,68 (dd, 1H), 4,81 (t, 1H), 5,10-5,14 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 8,27 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 500,3 para C₂₁H₂₆FN₃O₈S.

Intermedio 103

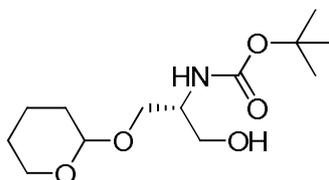
15 *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-*L*-serinato de metilo



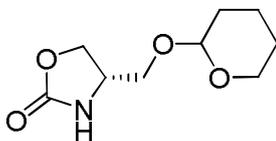
20 A una solución agitada de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-serinato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en: *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2860-2867, 10,0 g, 64,27 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadieron ácido *p*-toluenosulfónico (0,24 g, 1,28 mmol) y 3,4-dihidro-1*H*-pirano (8,8 ml, 96,67 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y una solución de salmuera (50 ml), y se secaron con sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente al vacío y también se empleó un vacío elevado para eliminar el exceso de 3,4-dihidro-1*H*-pirano. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se le añadió éter de petróleo (100 ml) y se agitó durante 10 minutos. El sólido obtenido se filtró y se lavó con éter de petróleo (50 ml). Rendimiento: 12,0 g (78 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,33-1,34 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,41-1,68 (m, 6H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,81-3,84 (m, 1H), 4,23-4,28 (m, 1H), 4,58 (s a, 1H), 7,15 (d, 1H).

Intermedio 104

30 [(2*R*)-1-Hidroxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)propan-2-il]carbamato de *tert*-butilo



35 A una solución agitada del **Intermedio 103** (41,0 g, 135,0 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) y metanol (125 ml), se añadió borohidruro de sodio (15,32 g, 405,0 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío, se añadió acetato de etilo al residuo (250 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y una solución de salmuera (50 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna utilizando gel de sílice (un 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo). Rendimiento: 35,5 g (96 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,41 (s, 9H), 1,44-1,70 (m, 7H), 3,34-3,41 (m, 3H), 3,47-3,69 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 4,53-4,61 (m, 2H), 6,46 (d, 1H).

Intermedio 105(4S)-4-[(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

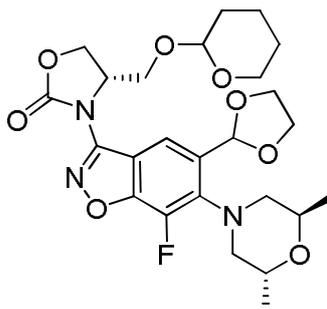
5

A una solución agitada del **Intermedio 104** (35,5 g, 129,0 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml), se añadió una solución 1 M de *t*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (258,0 ml, 258,0 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con agua (50 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano. Rendimiento: 22,0 g (85 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,38-1,51 (m, 4H), 1,59-1,62 (m, 1H), 1,73-1,75 (m, 1H), 3,35-3,37 (m, 1H), 3,45-3,47 (m, 1H), 3,56-3,59 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,93 (h, 1H), 4,05-4,08 (m, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 7,75 (t, 1H). MS (ELSD) MH⁺: 202,2 para C₉H₁₅FNO₄.

15

Intermedio 106(4S)-3-{6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

20



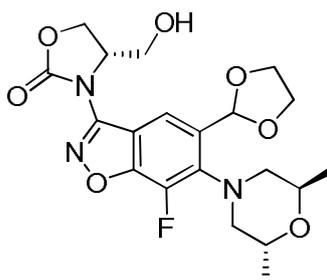
25

A una solución agitada de hidruro de sodio (1,41 g, 35,3 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se añadió una solución del **Intermedio 105** (7,1 g, 35,3 mmol) en dimetilformamida (50 ml) lentamente a 0 °C durante un periodo de 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución del **Intermedio 11** (12,59 g, 35,3 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a la misma temperatura y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un 3 % de metanol en cloroformo. Rendimiento: 4,3 g (23 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 1,18 (d, 6H), 1,30-1,58 (m, 5H), 2,85-2,90 (m, 2H), 3,18-3,21 (m, 4H), 3,58-3,83 (m, 2H), 3,93-3,99 (m, 2H), 4,04-4,07 (m, 5H), 4,46-4,58 (m, 2H), 4,67-4,76 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). MS (ES) MH⁺: 522,2 para C₂₅H₃₂FN₃O₈.

30

Intermedio 107(4S)-3-{6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

35



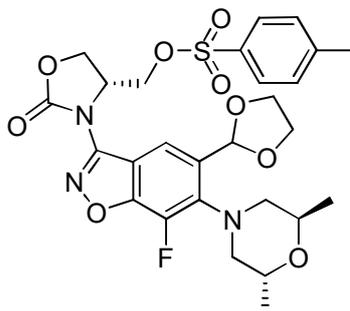
40

A una solución agitada del **Intermedio 106** (3,2 g, 6,21 mmol) en tolueno (30 ml), se añadió etilenglicol (2,0 ml) y a

continuación *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,59 g, 23,6 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un 30 % de acetato de etilo en hexano. Los datos de HPLC quiral indican que tenía un exceso diastereomérico de un 97 % [columna: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm); fase móvil: hexano:etanol (80:20)]. Rendimiento: 1,63 g (60 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,09 (d, 6H), 2,83 (t, 2H), 3,08 (d, 2H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 2H), 3,91-3,99 (m, 3H), 4,06-4,09 (m, 2H), 4,48 (dd, 1H), 4,63-4,65 (m, 2H), 5,19 (t, 1H), 6,11 (s, 1H), 8,32 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 438,4 para C₂₀H₂₄FN₃O₇.

Intermedio 108

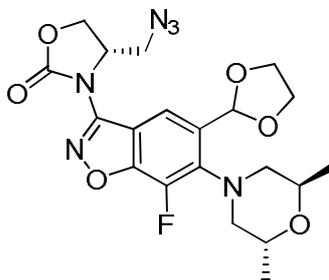
4-Metilbencenosulfonato de ((*R*)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzof[*d*]isoxazol-3-il)-2-oxoxazolidin-4-il)metilo



A una solución agitada del **Intermedio 107** (4,5 g, 10,29 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadieron *N,N*-dimetilaminopiridina (2,51 g, 20,59 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,94 g, 15,43 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante una hora antes de permitir que alcanzara la temperatura ambiente, y se agitó durante una hora más a esta temperatura. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1,5 N (50 ml), agua (2 x 50 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), y se secó con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido blanquecino, el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano. Rendimiento: 5,0 g (82 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,21 (d, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 3,08 (d, 2H), 3,95-4,10 (m, 6H), 4,35 (d, 1H), 4,44-4,47 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,29 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 592,6 para C₂₇H₃₀FN₃O₉S.

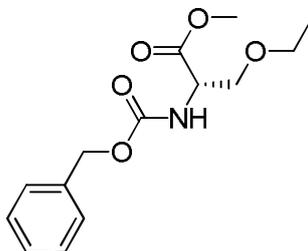
Intermedio 109

(*S*)-4-(Azidometil)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzof[*d*]isoxazol-3-il)oxazolidin-2-ona



A una solución agitada del **Intermedio 108** (1,5 g, 2,53 mmol) en dimetilformamida (15 ml) en un tubo sellado, se añadió azida sódica (0,99 g, 15,22 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con agua (15 ml) después de que alcanzara la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secaron con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío para obtener el compuesto del título bruto, el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash en columna utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el producto bruto como un líquido viscoso incoloro. Rendimiento: 0,85 g (73 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,20 (s a, 6H), 2,91-2,93 (m, 2H), 3,21-3,23 (m, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,98-4,15 (m, 7H), 4,71 (t, 1H), 4,80-4,82 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 463,4 para C₂₀H₂₃FN₆O₆.

Intermedio 110

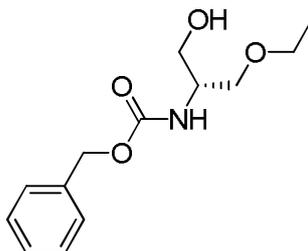
N-[(Benciloxi)carbonil]-O-etil-L-serinato de metilo

5

A una solución agitada de (S)-aziridin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y 2-metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía: *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 3357, 2,7 g, 11,4 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadió trifluoruro de boro eterado (0,01 ml, 0,11 mmol) a 0 °C y a continuación etanol absoluto (1,05 g, 22,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación la solución se desactivó con una solución saturada de bicarbonato (2 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), las fases orgánicas se lavaron con agua (25 ml) y una solución de salmuera (25 ml) y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación de los disolventes proporcionó un producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 2,0 g (63 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,08 (t, 3H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,26-4,31 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,73 (d, 1H).

Intermedio 111[(2R)-1-Etoxi-3-hidroxiopropan-2-il]carbamato de bencilo

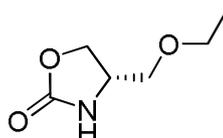
20



A una solución agitada del **Intermedio 110** (2,0 g, 7,10 mmol) en una mezcla 9:1 de tetrahidrofurano y metanol (20 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,54 g, 14,21 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con agua (5 ml), se vertió sobre agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 ml) y una solución de salmuera (20 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó un producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 0,7 g (35 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,07 (t, 3H), 3,35-3,46 (m, 6H), 3,55-3,60 (m, 1H), 4,65 (t, 1H), 5,00 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H).

Intermedio 112(4S)-4-(Etoximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

35



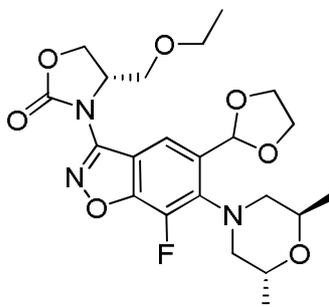
A una solución agitada del **Intermedio 111** (1,20 g, 4,49 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió una solución 1 M de *t*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (9,0 ml, 8,98 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con agua (25 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y una solución de salmuera (20 ml), se secaron con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 0,31 g (48 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,09 (t, 3H), 3,45 (c, 2H), 3,86 (quint., 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,31 (t, 1H), 7,72 (s a, 1H). Nota: dos de los protones CH₂ del anillo se solaparon con el pico del agua del DMSO-*d*₆.

45

Intermedio 113

(4S)-3-[6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4-(etoximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

5



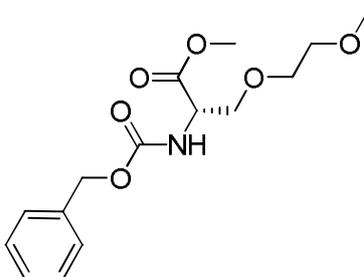
10 A una solución agitada de hidruro de sodio (0,06 g, 2,19 mmol) en dimetilformamida (15 ml), se añadió una solución del **Intermedio 112** (0,32 g, 2,19 mmol) en dimetilformamida (15 ml) lentamente a 0 °C durante un periodo de 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución del **Intermedio 11** (0,60 g, 1,68 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a la misma temperatura y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se eliminaron los disolventes al vacío.

15 El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo y se obtuvo el producto como un sólido incoloro. Rendimiento: 0,20 g (25 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,00 (t, 3H), 1,12 (s a, 6H), 2,89-2,91 (m, 2H), 3,19-3,26 (m, 2H), 3,37-3,46 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,93-4,09 (m, 6H), 4,43 (dd, 1H), 4,67-4,70 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 466,5 para C₂₂H₂₈FN₃O₇.

20

Intermedio 114

N-[(Benciloxi)carbonil]-O-(2-metoxietil)-L-serinato de metilo



25

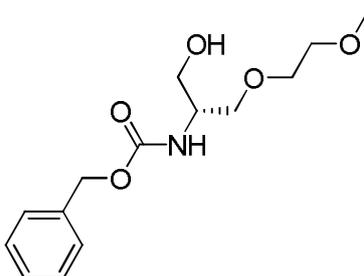
El **Intermedio 114** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 110** utilizando (S)-aziridin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y 2-metilo (2,0 g, 8,03 mmol) y 2-metoxietanol (4,2 ml, 53,15 mmol). Rendimiento: 2,0 g (80 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,16 (s, 3H), 3,38-3,41 (m, 2H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 4,26-4,29 (m, 1H), 4,47-4,48 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,71 (d, 1H).

30

Intermedio 115

[(2R)-1-Hidroxi-3-(2-metoxietoxi)propan-2-il]carbamato de bencilo

35

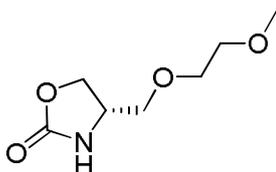


El **Intermedio 115** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 111** utilizando el **Intermedio 114** (2,0 g, 6,43 mmol). Rendimiento: 1,0 g (54 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,23 (s, 3H), 3,40-3,41 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,58-3,62 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,66 (t, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H).

5

Intermedio 116

[(2R)-1-Hidroxi-3-(2-metoxietoxi)propan-2-il]carbamato de bencilo



10

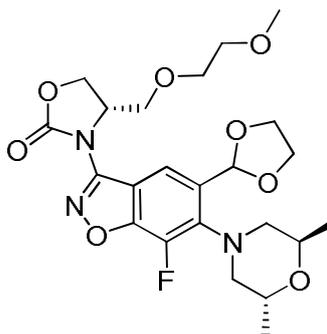
El **Intermedio 116** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 112** utilizando el **Intermedio 115** (1,0 g, 3,50 mmol), con la excepción de que el producto bruto se empleó en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 0,32 g (bruto).

15

Intermedio 117

(4S)-3-{6-[(2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-4-[(2-metoxietoxi)metil]-1,3-oxazolidin-2-ona

20



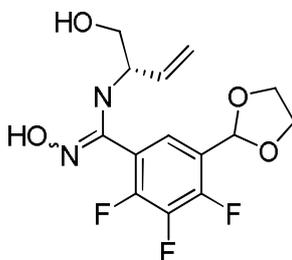
El **Intermedio 117** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 113** utilizando el **Intermedio 116** (0,32 g, 1,82 mmol) y el **Intermedio 11** (0,50 g, 1,40 mmol). Se eluyó una mezcla del producto a partir de una columna de gel de sílice con metanol. El análisis de UPLC indicó que la fracción contenía un 37 % de producto, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,15 g (37 % de producto). MS (ES) MH^+ : 496,5 para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_8$.

25

Intermedio 118

30

5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-N'-hidroxi-N-[(2S)-1-hidroxi-3-en-2-il]benzenocarboximidamida

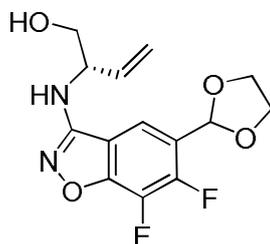


35

El **Intermedio 118** se preparó a partir del **Intermedio 16** (2,0 g, 7,1 mmol) y (2S)-2-aminobut-3-en-1-ol (0,74 g, 8,54 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía: *Eur. J. Chem.* 2006, 12, 6607 - 6620) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 71**, Rendimiento: 1,4 g (59 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,36-3,40 (m, 3H), 3,95-4,05 (m, 4H), 4,83-5,00 (m, 3H), 5,87-5,90 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,12 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 333,3 para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$.

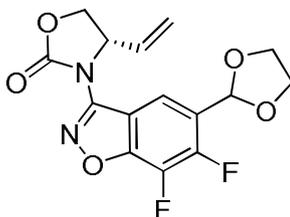
40

Intermedio 119

(2S)-2-([5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]amino)but-3-en-1-ol

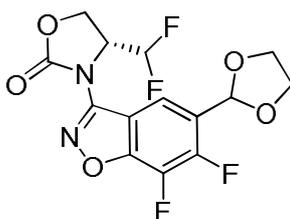
5 El **Intermedio 119** se preparó a partir del **Intermedio 118** (1,4 g, 4,2 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 72**. Rendimiento: 0,75 g (57 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,56 (t, 2H), 4,01-4,14 (m, 5H), 4,92 (t, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,90 (ddd, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,07 (d, 1H). MS (ES) MH^+ : 313,3 para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$.

10 **Intermedio 120**

(4S)-3-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluoro-1,2-benzoxazol-3-il]-4-etenil-1,3-oxazolidin-2-ona

15 El **Intermedio 120** se preparó a partir del **Intermedio 119** (0,75, 2,4 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 73**. Rendimiento: 0,60 g (74 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,00-4,08 (m, 4H), 4,33 (dd, 1H), 4,79 (t, 1H), 5,17 (c, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,93 (ddd, 1H), 6,10 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H). Rendimiento: 0,60 g (74 %). MS (ES) MH^+ : 339,2 para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$.

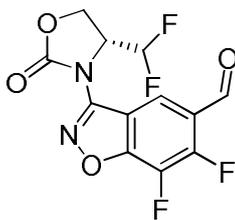
20 **Intermedio 121**

(R)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzoxazol-3-il)-4-(difluorometil)oxazolidin-2-ona

25 A una solución agitada del **Intermedio 120** (0,50 g, 0,30 mmol) en una mezcla 2:1 de tetrahidrofurano y agua (20 ml), se añadió óxido de osmio (IV) (0,2 ml, solución al 2,5 % en *t*-butanol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto, se añadió metaperyodato de sodio (3,16 g, 14,75 mmol) en porciones durante un periodo de una hora y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml), se lavó con agua (15 ml) y salmuera, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio. Se eliminaron los disolventes al vacío a 10 °C y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (15 ml). Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1 ml) a -10 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, antes de desactivarla con agua enfriada con hielo (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml), y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,25 g (47 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,99-4,08 (m, 4H), 4,69-4,79 (m, 2H), 5,08-5,15 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,59 (dt, 1H), 8,28 (dd, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -130,0 (d), 132,4 (d), -139,9 (d), -160,7 (d). MS (ES) MH^+ : 363,3 para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$.

40 **Intermedio 122**

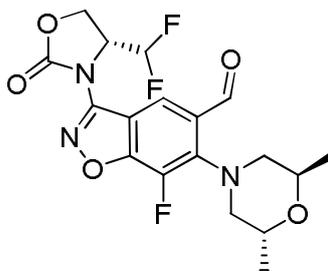
(R)-3-(4-(Difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-6,7-difluorobenzoxazol-5-carbaldehído



5 Se añadió una cantidad de ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml) a una solución agitada del **Intermedio 121** (0,25 g, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml) antes de secarlas con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente proporcionó el producto del título. Rendimiento: 0,20 g (91 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,03-4,04 (m, 1H), 4,71-4,81 (m, 1H), 5,11-5,17 (m, 1H), 6,60 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,19 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 319,2 para C₁₂H₆F₄N₂O₄.

Intermedio 123

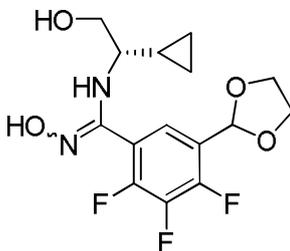
15 (3-((*R*)-4-(Difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-6-((*2R,6R*)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído



20 Una solución agitada del **Intermedio 122** (0,2 g, 0,63 mmol), diisopropiletilamina (0,15 g, 1,2 mmol) y (*2R,6R*)-2,6-dimetilmorfolina (80 mg, 0,67 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 80 °C durante 16 horas en un tubo sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los componentes volátiles se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de CHCl₃ en acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,16 g (62 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,20 (d, 6H), 3,02-3,05 (m, 2H), 3,38-3,41 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 2H), 4,70-4,77 (m, 2H), 5,11-5,15 (m, 1H), 6,47 (dt, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 414,4 para C₁₈H₁₈F₃N₃O₅.

Intermedio 124

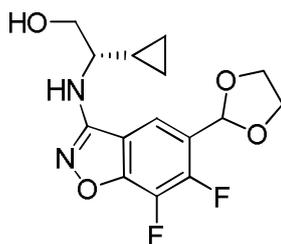
30 (*S*)-*N*-(1-Ciclopropil-2-hidroxi-etil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-*N'*-hidroxibencimidamida



35 El **Intermedio 124** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 118** utilizando (*S*)-2-amino-2-ciclopropiletanol (1,38 g, 13,30 mmol) y el **Intermedio 16** (2,50 g, 8,89 mmol). Rendimiento: 2,2 g (72 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0,79- -0,89 (m, 1H), -0,92-0,10 (m, 1H), 0,31 (d, 2H), 0,88-0,90 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,94-4,06 (m, 4H), 4,71 (t, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 9,98 (s, 1H).

Intermedio 125

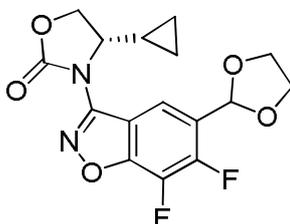
40 (*S*)-2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)amino)-2-ciclopropiletanol



5 El **Intermedio 125** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 119** utilizando el **Intermedio 124** (2,20 g, 6,40 mmol). Rendimiento: 1,80 g (87 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,23-0,25 (m, 1H), 0,37-0,45 (m, 3H), 1,01-1,12 (m, 1H), 3,03-3,05 (m, 1H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,64-3,65 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 4H), 4,75 (t, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H). MS (ES) MH^+ : 327,3 para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$.

Intermedio 126

10 (S)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona

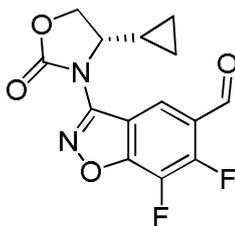


15 El **Intermedio 126** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 120** utilizando el **Intermedio 125** (1,20 g, 3,67 mmol). Rendimiento: 1,10 g (85 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,28-0,31 (m, 1H), 0,42-0,44 (m, 1H), 0,53-0,56 (m, 2H), 1,21-1,23 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 4H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,30-4,33 (m, 1H), 4,70 (t, 1H), 6,10 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H). MS (ES) MH^+ : 353,3 para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$.

Intermedio 127

20

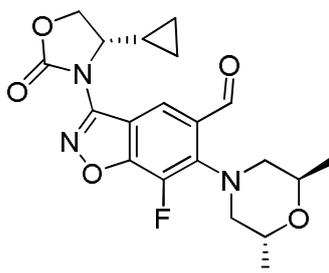
(S)-3-(4-Ciclopropil-2-oxoxazolidin-3-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



25 El **Intermedio 127** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 122** utilizando el **Intermedio 126** (1,10 g, 3,12 mmol). Rendimiento: 0,91 g (95 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,30-0,34 (m, 1H), 0,44-0,49 (m, 1H), 0,56-0,62 (m, 2H), 1,21-1,25 (m, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,32-4,36 (m, 1H), 4,72 (t, 1H), 8,64 (dd, 1H), 10,20 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 309,3 para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$.

Intermedio 128

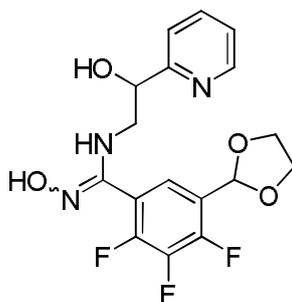
30 3-((S)-4-Ciclopropil-2-oxoxazolidin-3-il)-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



El **Intermedio 128** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 123** utilizando el **Intermedio 127**. Rendimiento: 1,0 g (86 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,30-0,34 (m, 1H), 0,44-0,49 (m, 1H), 0,57-0,60 (m, 2H), 1,20 (d, 6H), 2,99-3,03 (m, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 4,19-4,33 (m, 2H), 4,69 (t, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 404,4 para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$.

Intermedio 129

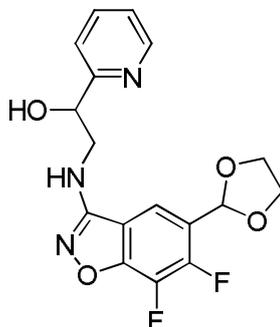
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-*N'*-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-2-(piridin-2-il)etil)benzimidamida



El **Intermedio 129** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 118** utilizando 2-amino-1-(piridin-2-il)etanol (1,35 g, 6,40 mmol) y el **Intermedio 16** (1,50 g, 5,33 mmol). Rendimiento: 1,70 g (83 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,02-3,09 (m, 1H), 3,19-3,39 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 4H), 4,55 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 6,02 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,96 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -134,3 (dd), -138,3 (dd), -159,91 (d). MS (ES) MH^+ : 384,3 para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$.

Intermedio 130

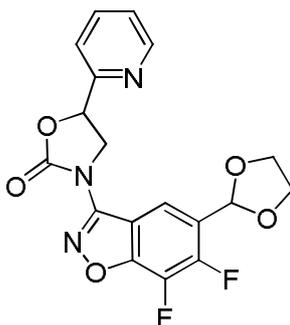
2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-il)amino)-1-(piridin-2-il)etanol



El **Intermedio 130** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 119** utilizando el **Intermedio 129** (1,60 g, 4,17 mmol). Rendimiento: 1,30 g (86 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,66 (dd, 1H), 4,00-4,09 (m, 4H), 4,92 (t, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,52 (d, 1H). Nota: uno o más protones CH se solaparon con el pico de $\text{DMSO-}d_6$. MS (ES) MH^+ : 364,3 para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$.

Intermedio 131

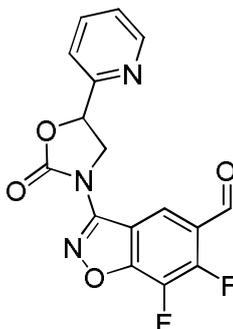
3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-il)-5-(piridin-2-il)oxazolidin-2-ona



5 El **Intermedio 131** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 120** utilizando el **Intermedio 130** (1,20 g, 3,30 mmol). Rendimiento: 1,20 g (93 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,98-4,09 (m, 4H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,58 (t, 1H), 6,01 (dd, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,65 (d, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -140,4 (d), -161,10 (d). MS (ES) MH^+ : 390,3 para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$

Intermedio 132

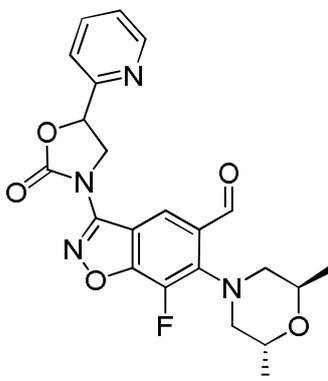
10 6,7-Difluoro-3-(2-oxo-5-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



15 El **Intermedio 132** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 122** utilizando el **Intermedio 131** (1,20 g, 3,09 mmol). Rendimiento: 1,0 g (94 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 4,35 (dd, 1H), 4,60 (t, 1H), 6,04 (dd, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,20 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -143,1 (d), -160,4 (d). MS (ES) MH^+ : 346,3 para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$.

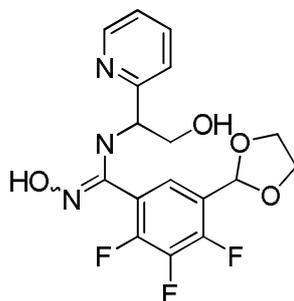
Intermedio 133

20 6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-oxo-5-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

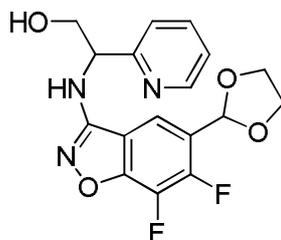


25 El **Intermedio 133** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 123** utilizando el **Intermedio 132** (1,0 g, 2,89 mmol). Rendimiento: 1,0 g (78 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,21 (d, 6H), 3,00-3,04 (m, 2H), 3,37-3,40 (m, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,33 (dd, 1H), 4,57 (t, 1H), 6,02 (dd, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,30 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 441,4 para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5$.

30 Intermedio 134

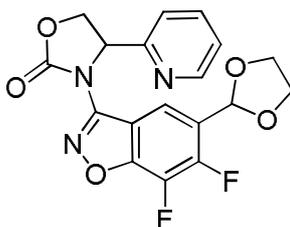
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-N'-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)benzimidamida

- 5 El **Intermedio 134** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 118** utilizando el **Intermedio 16** (1,0 g, 3,55 mmol). Rendimiento: 1,05 g (78 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,59 (t, 2H), 3,93-4,08 (s, 5H), 4,94 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,20 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 384,3 para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$.

10 **Intermedio 135**2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amino)-2-(piridin-2-il)etanol

- 15 El **Intermedio 135** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 119** utilizando el **Intermedio 134** (1,60 g, 2,60 mmol). Rendimiento: 0,78 g (73 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,79-3,85 (m, 2H), 4,03-4,14 (m, 4H), 4,74 (c, 1H), 5,02 (t, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,54 (d, 1H). MS (ES) MH^+ : 364,3 para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$.

20

Intermedio 1363-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-(piridin-2-il)oxazolidin-2-ona

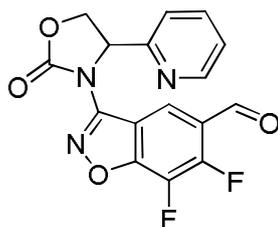
25

- El **Intermedio 136** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 120** utilizando el **Intermedio 135** (1,0 g, 2,75 mmol). Rendimiento: 0,90 g (84 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,99-4,10 (m, 4H), 4,44 (dd, 1H), 4,97 (t, 1H), 5,75 (dd, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (d, 1H). MS (ES) MH^+ : 390,3 para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$.

30

Intermedio 1376,7-Difluoro-3-(2-oxo-4-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

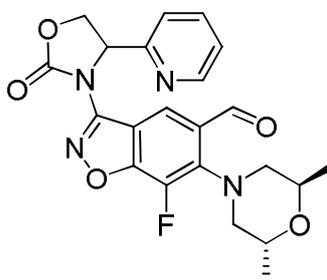
35



5 El **Intermedio 137** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 122** utilizando el **Intermedio 136** (0,90 g, 2,31 mmol). Rendimiento: 0,75 g (94 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 4,49 (dd, 1H), 5,01 (t, 1H), 5,79 (dd, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,85 (dt, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 10,20 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 346,3 para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$.

Intermedio 138

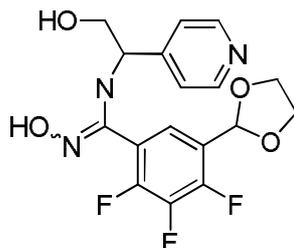
10 6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-oxo-4-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



15 El **Intermedio 138** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 123** utilizando el **Intermedio 137** (0,75 g, 2,17 mmol). Rendimiento: 0,85 g (89 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,20 (d, 6H), 2,96-3,00 (m, 2H), 3,31-3,36 (m, 2H), 4,00-4,13 (m, 2H), 4,45 (dd, 1H), 4,98 (t, 1H), 5,75 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,30 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 441,4 para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5$.

Intermedio 139

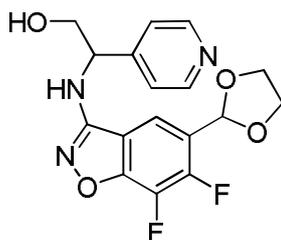
20 5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-N'-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-(piridin-4-il)etil)benzimidamida



25 El **Intermedio 139** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 118** utilizando el **Intermedio 16** (1,08 g, 3,84 mmol). Rendimiento: 0,91 g (62 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,55-3,68 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 4H), 3,98-4,08 (m, 1H), 5,05 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 8,41 (d, 2H), 10,30 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 384,3 para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$.

Intermedio 140

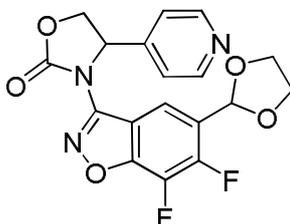
30 2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-il)amino)-2-(piridin-4-il)etanol



5 El **Intermedio 140** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 119** utilizando el **Intermedio 139** (0,90 g, 2,34 mmol). Rendimiento: 0,60 g (71 %). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,73 (t, 2H), 4,00-4,12 (m, 4H), 4,66 (c, 1H), 5,12 (t, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,49 (d, 2H). MS (ES) MH^+ : 364,3 para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$.

Intermedio 141

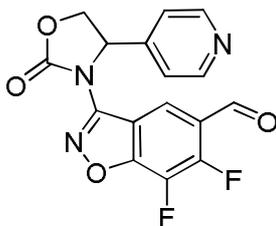
10 3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-(piridin-4-il)oxazolidin-2-ona



15 El **Intermedio 141** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 120** utilizando el **Intermedio 140** (0,60 g, 1,65 mmol). Rendimiento: 0,61 g (95 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 4,01-4,10 (m, 4H), 4,36 (dd, 1H), 5,02 (t, 1H), 5,75 (dd, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,49 (dd, 2H), 8,38 (dd, 1H), 8,55 (dd, 2H). MS (ES) MH^+ : 390,3 para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$.

Intermedio 142

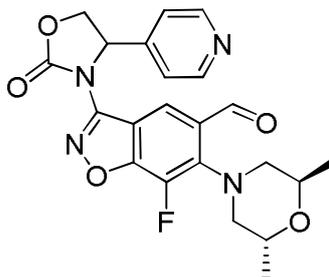
20 6,7-Difluoro-3-(2-oxo-4-(piridin-4-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



25 El **Intermedio 142** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 122 TQ-100-14-V** utilizando el **Intermedio 141** (0,60 g, 1,54 mmol). Rendimiento: 0,47 g (88 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 4,40 (dd, 1H), 5,05 (t, 1H), 5,77 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 8,57 (d, 2H), 8,78 (d, 1H), 10,22 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 346,3 para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$.

Intermedio 143

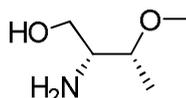
30 6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-oxo-4-(piridin-4-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



El **Intermedio 143** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 123** utilizando el **Intermedio 142** (0,46 g, 1,33 mmol). Rendimiento: 0,52 g (89 %). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,36 (d, 6H), 2,87-2,99 (m, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 4,08-4,12 (m, 2H), 4,36 (t, 1H), 5,01 (t, 1H), 5,74 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 8,54 (d, 2H), 8,62 (d, 1H), 10,31 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 441,4 para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5$.

Intermedio 144

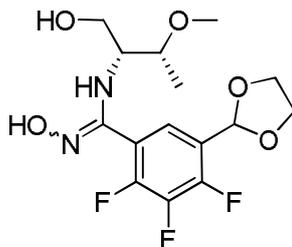
(2R,3R)-2-Amino-3-metoxibutan-1-ol



A una solución agitada de (2S,3R)-2-amino-3-metoxibutanoato de metilo (10,0 g, 75,19 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), se añadieron borohidruro de sodio (10,28 g, 270,7 mmol) y yodo (24,7 g, 97,77 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante un periodo de 16 horas. La mezcla se filtró, los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 7,0 g (78 %).

Intermedio 145

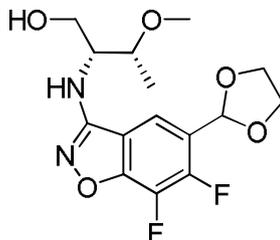
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-N'-hidroxi-N-((2R,3R)-1-hidroxi-3-metoxibutan-2-il)bencimidamida



A una solución agitada del **Intermedio 144** (7,0 g, 58,82 mmol) en dimetilformamida (25 ml), se añadió trietilamina (11,91 g, 117,64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta solución, se añadió el **Intermedio 16** (3,50 g, 12,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y una solución de salmuera (25 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó un producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 1,8 g (40 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,02 (d, 3H), 2,72-2,74 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,41-3,43 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 4H), 4,69 (t, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 10,08 (s, 1H). Nota: los protones NH y OH no se observaron. $^{19}\text{F RMN}$ (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -134,33 (m), -138,45 (m), -159,75 (m). MS (ES) MH^+ : 365,2 para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$.

Intermedio 146

(2R,3R)-2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-il)amino)-3-metoxibutan-1-ol

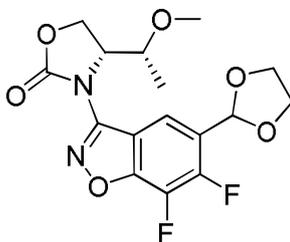


A una solución agitada del **Intermedio 145** (1,8 g, 4,96 mmol) en dimetilformamida (20 ml), se añadió carbonato de cesio (3,55 g, 10,90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 15 ml) y una solución de salmuera (15 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó un producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un 75 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 1,30 g (76 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,12 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,51-3,52 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 3H), 4,01-4,10 (m, 4H), 4,74 (t, 1H), 6,07 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 8,16 (d, 1H). $^{19}\text{F RMN}$ (376,5

MHz, DMSO-*d*₆) δ: -143,58 (d), -162,18 (d). MS (ES) MH⁺: 345,2 para C₁₅H₁₈F₂N₂O₅.

Intermedio 147

5 (R)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-((R)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona

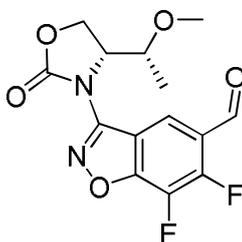


10 A una solución agitada del **Intermedio 146** (1,30 g, 3,78 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió trietilamina (0,76 g, 7,56 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución, se añadió carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (o) carbonato de disuccinimidilo (1,06 g, 4,16 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), y se secó con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color amarillo claro, el cual se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 0,40 g (29 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,03 (d, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,96-4,08 (m, 4H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 8,27 (d, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -140,41 (d), -161,03 (d). MS (ES) MH⁺: 371,3 para C₁₆H₁₆F₂N₂O₆.

Intermedio 148

20

6,7-Difluoro-3-((R)-4-((R)-1-metoxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

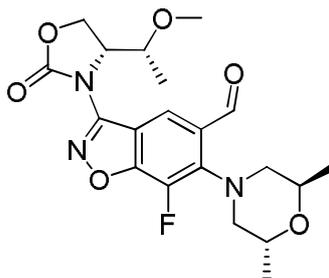


25 A una solución agitada del **Intermedio 147** (0,40 g, 1,08 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 N (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el producto del título. Rendimiento: 0,35 g (99 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,03 (d, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,96-4,08 (m, 4H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 8,27 (d, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -140,41 (d), -161,03 (d). MS (ES) MH⁺: 327,2 para C₁₄H₁₂F₂N₂O₅.

30

Intermedio 149

35 6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((R)-4-((R)-1-metoxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

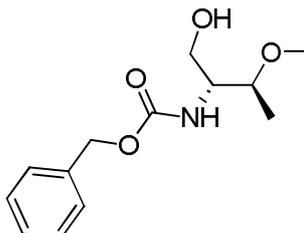


40 A una solución agitada del **Intermedio 148** (0,35 g, 1,07 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió diisopropiletilamina (0,21 g, 1,61 mmol) y a continuación (2R,6R)-2,6-dimetilmorfolina (0,13 g, 1,07 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C

durante 16 horas en un tubo sellado. Se enfrió hasta temperatura ambiente y los componentes volátiles se eliminaron al vacío para obtener el producto bruto, el cual se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,25 g (56 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,02 (d, 3H), 1,20 (d, 6H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,35-3,39 (m, 2H), 3,97-4,01 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 2H), 4,51-4,54 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,81-4,84 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,29 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -146,80 (s). MS (ES) MH^+ : 422,5 para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$.

Intermedio 150

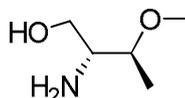
10 ((2R,3S)-1-Hidroxi-3-metoxibutan-2-il)carbamato de bencilo



15 A una solución agitada de (2S,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxibutanoato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 1447-1449, 1,60 g, 5,68 mmol) en una mezcla 3:1 de tetrahidrofurano y metanol (12 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,43 g, 11,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La eliminación del disolvente proporcionó un producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 1,32 g (92 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,01 (d, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 3H), 3,57-3,60 (m, 1H), 4,57 (t, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H). MS (ES) MH^+ : 254,4 para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4$.

Intermedio 151

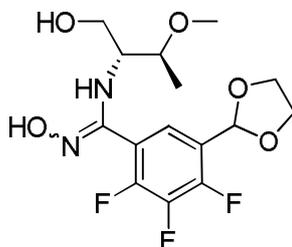
25 (2R,3S)-2-Amino-3-metoxibutan-1-ol



30 A una solución agitada del **Intermedio 150** (1,32 g, 5,20 mmol) en acetato de etilo (50 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10 % (0,13 g, 10 % p) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente con 20 mm de presión de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla se filtró, los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,47 g (47 %)

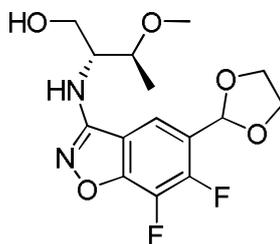
Intermedio 152

35 5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-N'-hidroxi-N-((2R,3S)-1-hidroxi-3-metoxibutan-2-il)bencimidamida



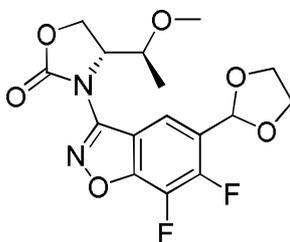
40 El **Intermedio 152** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 145** utilizando el **Intermedio 151** (0,47 g, 4,02 mmol). Rendimiento: 0,50 g (35 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,00 (d, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,96-4,06 (m, 4H), 4,68 (t, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 10,03 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -134,26 (m), -138,79 (m), -160,03 (m). MS (ES) MH^+ : 365,5 para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$.

Intermedio 153

(2R,3S)-2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amino)-3-metoxibutan-1-ol

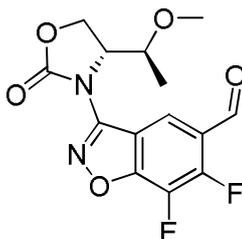
5 El **Intermedio 153** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 146** utilizando el **Intermedio 152** (0,50 g, 1,37 mmol). Rendimiento: 0,32 g (67 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,15 (d, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,52-3,60 (m, 4H), 3,98-4,10 (m, 4H), 4,70 (t, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 8,09 (d, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -143,51 (d), -162,06 (d), MS (ES) MH^+ : 345,5 para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$.

10 **Intermedio 154** (R)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-((S)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona



15 El **Intermedio 154** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 147** utilizando el **Intermedio 153** (0,25 g, 0,72 mmol). Rendimiento: 0,08 g (30 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,11 (d, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,98-4,08 (m, 5H), 4,55-4,61 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 8,30 (d, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -140,43 (d), -161,01 (d). MS (ES) MH^+ : 371,4 para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$

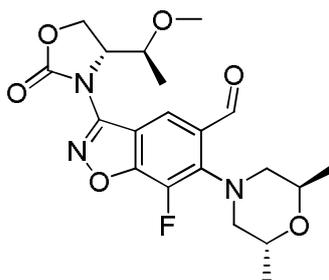
20 **Intermedio 155**

6,7-Difluoro-3-((R)-4-((S)-1-metoxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

25 El **Intermedio 155** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 148** utilizando el **Intermedio 154** (0,08 g, 0,22 mmol). El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 0,06 g (85 %).

30 **Intermedio 156**

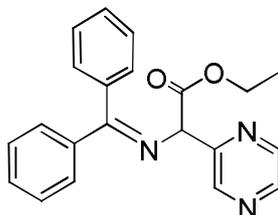
6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((R)-4-((S)-1-metoxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



5 El **Intermedio 156** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 149** utilizando el **Intermedio 155** (0,06 g, 0,18 mmol). El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 0,04 g (52 %). MS (ES) MH⁺: 422,5 para C₂₀H₂₄FN₃O₆.

Intermedio 157

10 2-((Difenilmetileno)amino)-2-(pirazin-2-il)acetato de etilo

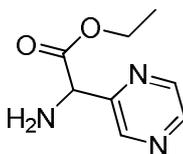


15 Una mezcla de 2-((difenilmetileno)amino)acetato de etilo (6,0 g, 22,47 mmol), 2-bromopirazina (7,1 g, 44,90 mmol), carbonato de potasio (9,30 g, 67,40 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (8,10 g, 22,40 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (25 ml) se calentó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un producto bruto, el cual se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de acetato de metanol en cloroformo. Rendimiento: 4,90 g (63 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,16 (t, 3H), 4,07 (c, 2H), 5,26 (s, 1H), 7,18 (dd, 2H), 7,38-7,61 (m, 8H), 8,56 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,60 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 346,3 para C₂₁H₁₉N₃O₂.

20

Intermedio 158

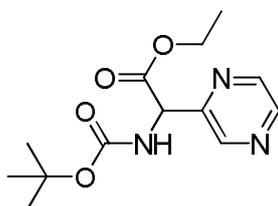
25 2-Amino-2-(pirazin-2-il)acetato de etilo



30 A una solución agitada del **Intermedio 157** (4,9 g, 14,20 mmol) en dioxano (20 ml), se añadió ácido clorhídrico 3 N (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío y el producto obtenido como su sal de tipo clorhidrato se ha utilizado en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 2,4 g (92 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,13 (t, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,66 (s, 1H), 8,73-8,77 (m, 2H), 8,95 (d, 1H), 9,19 (s a, 3H). MS (ES) MH⁺: 182,3 para C₈H₁₁N₃O₂.

Intermedio 159

35 2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-2-(pirazin-2-il)acetato de etilo

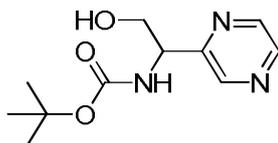


A una solución agitada del **Intermedio 158** (2,4 g, 11,60 mmol) en diclorometano (25 ml), se añadieron dicarbonato de di-*t*-butilo (2,88 g, 12,76 mmol) y trietilamina (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

5 Rendimiento: 2,80 g (90 %).

Intermedio 160

10 (2-Hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

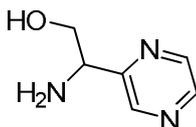


A una solución agitada del **Intermedio 163** (2,80 g, 9,96 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y metanol (50 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,37 g, 9,96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 1,8 g (76 %).

15

Intermedio 161

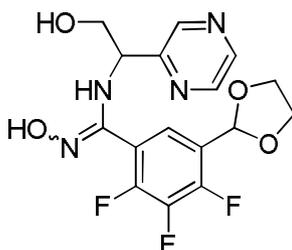
20 2-Amino-2-(pirazin-2-il)etanol



25 A una solución agitada del **Intermedio 160** (1,80 g, 7,50 mmol), se añadió ácido clorhídrico 3 N en éter dietílico (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío y el producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 1,1 g (83 %). MS (ES) MH⁺: 140,2 para C₆H₉N₃O.

Intermedio 162

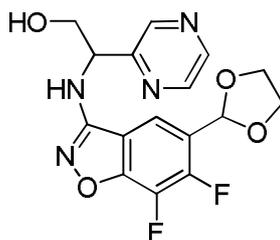
30 5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-*N'*-hidroxi-*N'*-(2-hidroxi-1-(pirazin-2-il)etil)benzimidamida



35 El **Intermedio 162** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 118** utilizando el **Intermedio 161** (1,10 g, 6,32 mmol) y el **Intermedio 16** (1,78 g, 6,32 mmol). Rendimiento: 0,96 g (40 %). MS (ES) MH⁺: 385,4 para C₁₆H₁₅F₃N₄O₄

Intermedio 163

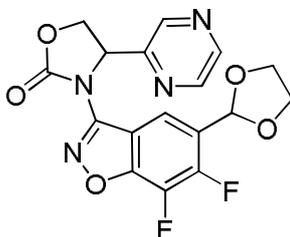
40 2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)amino)-2-(pirazin-2-il)etanol



5 El **Intermedio 163** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 119** utilizando el **Intermedio 162** (0,96 g, 2,50 mmol). Rendimiento: 0,52 g (55 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,87 (t, 2H), 4,00-4,09 (m, 4H), 4,80 (c, 1H), 5,09 (t, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,68 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 365,4 para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$.

Intermedio 164

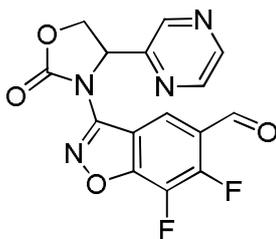
10 3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-(pirazin-2-il)oxazolidin-2-ona



15 El **Intermedio 164** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 120** utilizando el **Intermedio 163** (0,25 g, 0,69 mmol). Rendimiento: 0,16 g (59 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,98-4,09 (m, 4H), 4,54 (dd, 1H), 4,99 (t, 1H), 5,87 (dd, 1H), 6,09 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,61-8,63 (m, 2H), 8,86 (d, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -140,24 (d), -160,93 (d). MS (ES) MH^+ : 391,4 para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$.

Intermedio 165

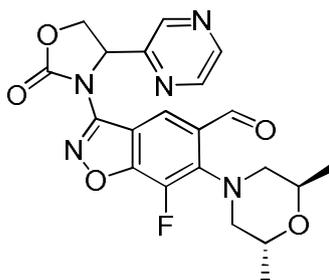
20 6,7-Difluoro-3-(2-oxo-4-(pirazin-2-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



25 El **Intermedio 165** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 122** utilizando el **Intermedio 164** (0,16 g, 2,41 mmol). Rendimiento: 0,12 g (86 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 4,56 (dd, 1H), 5,01 (t, 1H), 5,88 (dd, 1H), 8,61-8,64 (m, 2H), 8,80 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,18 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -142,93 (d), -160,18 (d). MS (ES) MH^+ : 347,4 para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$.

Intermedio 166

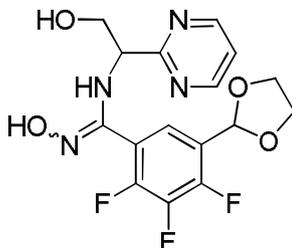
30 6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-oxo-4-(pirazin-2-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



5 El **Intermedio 166** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 123** utilizando el **Intermedio 165** (0,12 g, 0,35 mmol). Rendimiento: 0,12 g (80 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,21 (d, 6H), 2,98-3,00 (m, 2H), 3,31-3,33 (m, 2H, se solapa con el pico del DMSO), 4,11-4,13 (m, 2H), 4,56 (dd, 1H), 5,01 (t, 1H), 5,88 (dd, 1H), 8,63-8,67 (m, 3H), 8,88 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -142,93 (d), -160,18 (d). MS (ES) MH^+ : 442,5 para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_5$.

10 **Intermedio 167**

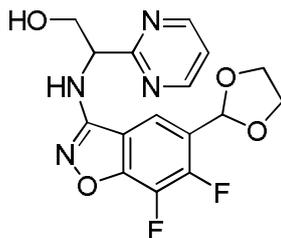
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-*N'*-hidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-(pirimidin-2-il)etil)benzimidamida



15 El **Intermedio 167** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 118** utilizando 2-amino-2-(pirimidin-2-il)etanol, el **Intermedio 161** (1,0 g, 5,7 mmol) y el **Intermedio 16** (1,60 g, 5,71 mmol). Rendimiento: 1,0 g (42 %). MS (ES) MH^+ : 385,5 para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$

20 **Intermedio 168**

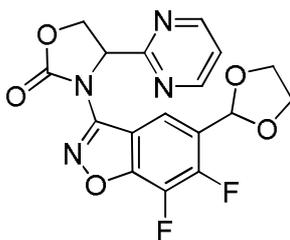
2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-il)amino)-2-(pirimidin-2-il)etanol



25 El **Intermedio 168** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 119** utilizando el **Intermedio 167** (1,0 g, 2,51 mmol). Rendimiento: 0,42 g (45 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3,86-3,94 (m, 2H), 4,01-4,11 (m, 4H), 4,84-4,87 (m, 1H), 5,02 (t, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,76 (d, 2H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -143,35 (d), 161,90 (d). MS (ES) MH^+ : 365,4 para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$.

30 **Intermedio 169**

3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-il)-4-(pirimidin-2-il)oxazolidin-2-ona

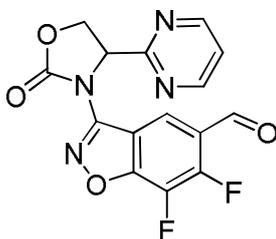


El **Intermedio 169** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 120** utilizando el **Intermedio 168** (0,34 g, 0,93 mmol). Rendimiento: 0,25 g (70 %). MS (ES) MH^+ : 391,4 para $C_{17}H_{12}F_2N_4O_5$.

5

Intermedio 170

6,7-Difluoro-3-(2-oxo-4-(pirimidin-2-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



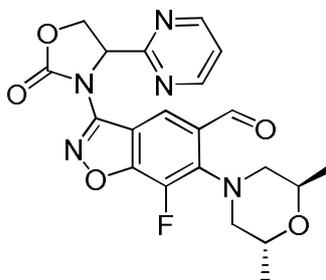
10

El **Intermedio 170** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 122** utilizando el **Intermedio 169** (0,25 g, 2,41 mmol). El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 0,14 g (64 %). MS (ES) MH^+ : 347,4 para $C_{15}H_8F_2N_4O_4$.

15

Intermedio 171

6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-(2-oxo-4-(pirimidin-2-il)oxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



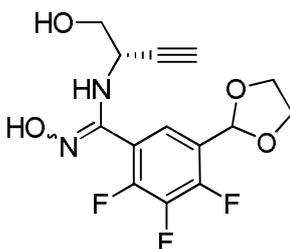
20

El **Intermedio 171** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 123** utilizando el **Intermedio 170** (0,14 g, 0,26 mmol). Rendimiento: 0,12 g (63 %). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,22 (d, 6H), 2,98-3,02 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 2H), 4,11-4,14 (m, 2H), 4,54 (dd, 1H), 5,05 (t, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,81-8,83 (m, 2H), 10,31 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $DMSO-d_6$) δ : -146,69 (d). MS (ES) MH^+ : 442,5 para $C_{21}H_{20}FN_5O_5$.

25

Intermedio 172

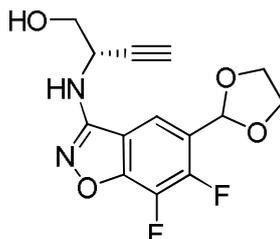
30 (*S*)-5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-*N*-hidroxi-*N*-(1-hidroxibut-3-in-2-il)bencimidamida



El **Intermedio 172** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 118** utilizando (S)-2-aminobut-3-in-1-ol (preparado de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía a partir del aldehído de Garner: *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3619-3627, 0,30 g, 2,44 mmol) y el **Intermedio 16** (0,65 g, 2,32 mmol). Rendimiento: 0,53 g (65 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,16 (d, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 4H), 5,12 (t, 1H), 6,04-6,10 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 10,23 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -133,64 (m), -138,05 (m), -159,54 (m). MS (ES) MH^+ : 331,4 para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$.

Intermedio 173

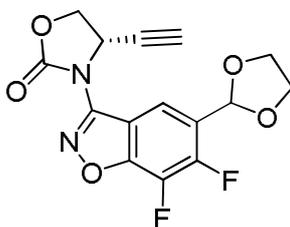
10 (S)-2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amino)but-3-in-1-ol



15 El **Intermedio 173** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 119** utilizando el **Intermedio 172** (0,51 g, 1,55 mmol). Rendimiento: 0,27 g (55 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,24 (d, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,98-4,05 (m, 4H), 4,32-4,34 (m, 1H), 5,20 (t, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,01 (d, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -142,96 (d), -161,66 (d). MS (ES) MH^+ : 311,4 para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$.

Intermedio 174

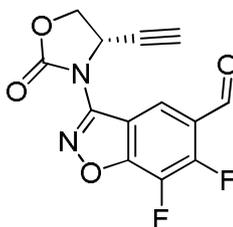
20 (S)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-etiniloxazolidin-2-ona



25 El **Intermedio 174** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 120** utilizando el **Intermedio 173** (0,25 g, 0,81 mmol). Rendimiento: 0,25 g (92 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,69 (d, 1H), 3,99-4,08 (m, 4H), 4,56 (dd, 1H), 4,85 (t, 1H), 5,41-5,45 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 8,27 (dd, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -140,16 (d), -160,70 (d). MS (ES) MH^+ : 337,4 para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$.

Intermedio 175

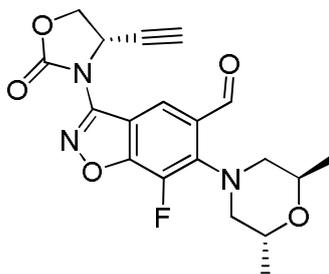
30 (S)-3-(4-Etinil-2-oxoxazolidin-3-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



35 El **Intermedio 175** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 122** utilizando el **Intermedio 174** (0,25 g, 0,74 mmol). Rendimiento: 0,14 g (65 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,70 (d, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,86 (t, 1H), 5,41-5,46 (m, 1H), 8,67 (dd, 1H), 10,18 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -142,87 (d), -159,98 (d). MS (ES) MH^+ : 293,3 para $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$.

Intermedio 176

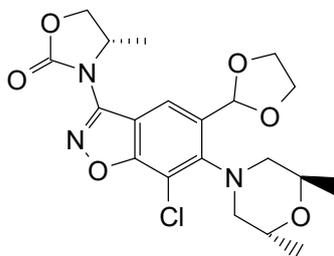
40 6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-3-((S)-4-etinil-2-oxoxazolidin-3-il)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



5 El **Intermedio 176** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 123** utilizando el **Intermedio 175** (0,14 g, 0,48 mmol). Rendimiento: 0,08 g (43 %). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,21 (d, 6H), 2,98-3,04 (m, 2H), 3,36-3,40 (m, 2H), 3,67 (d, 1H), 4,12-4,13 (m, 2H), 4,56 (dd, 1H), 4,81 (t, 1H), 5,39-5,43 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 10,30 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -146,52 (s). MS (ES) MH^+ : 388,5 para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$.

10 **Intermedio 177**

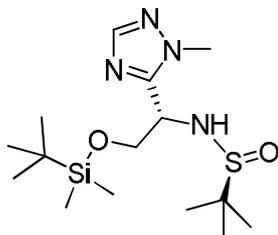
(S)-3-(7-Cloro-6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)-4-metiloxazolidin-2-ona



15 El **Intermedio 177** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 42** utilizando (S)-4-metiloxazolidin-2-ona (sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en Nishiyama, T.; Matsui, Shigeki; Yamada, F. *J. Het. Chem.* (1986), 23(5), 1427-9) y el **Intermedio 52**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,1 (s a, 3 H) 1,3 (s a, 3 H) 1,4 (d, 3 H) 2,7 - 2,8 (m, 1 H) 2,95 - 3,2 (m, 2 H) 3,5 - 3,7 (m, 1 H) 3,9 - 4,1 (m, 7 H) 4,6 - 4,8 (m, 2 H) 6,2 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 438 para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_6$.

20 **Intermedio 178**

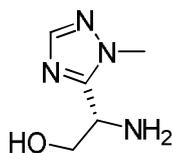
S(S)-N-[(1S)-2-[terc-Butil(dimetil)silil]oxi-1-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida



25 Se añadió *n*-butillitio (185 ml, 462 mmol) gota a gota a -78 °C en atmósfera de nitrógeno a una solución de 1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol (8 g, 96,43 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml) y la solución se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de [S(S)]-*N*-[2-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]etiliden]-2-metil-2-propanosulfonamida (107 g, 385 mmol) (Rech, J. C. *et al. JACS* (2007), 129(3), 490-491) en 1200 ml de tetrahidrofurano a -78 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1000 ml \times 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron con Na_2SO_4 . El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró para obtener un material bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente con éter de petróleo/acetato de etilo desde 20/1 hasta 3/1) para obtener el compuesto del título (100 g, 72 %) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,00 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,3 (s, 9H), 4,0 (s, 3H), 4,2-4,6 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,9 (s, 1H).

40 **Intermedio 179**

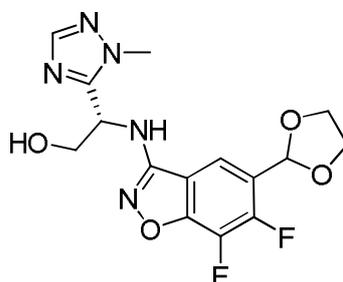
(2S)-2-Amino-2-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)etanol



5 Se añadió lentamente una cantidad de HCl 2 M en éter metil *terc*-butílico (320 ml) a una solución del **Intermedio 178** (70 g, 194 mmol) en MeOH (330 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó en un baño de refrigeración durante toda la noche. Se añadió éter metil *terc*-butílico (200 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se filtró el sólido de la mezcla para obtener el compuesto del título como un sólido blanco de la sal de tipo bis-HCl (23 g, 87 %). ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 3,75 (s, 3H), 3,8 (d, 2H) 4,7 (t, 1H), 7,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 143 para C₅H₁₀F₂N₄O.

10 **Intermedio 180**

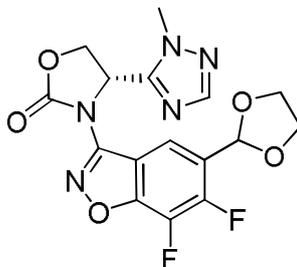
(S)-2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-ilamino)-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanol



15 El **Intermedio 180** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 17** utilizando en el **Intermedio 179** y el **Intermedio 16**. MS (ES) MH⁺: 368 para C₁₅H₁₅F₂N₅O₄.

20 **Intermedio 181**

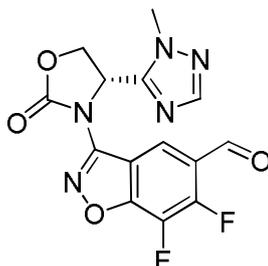
(S)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-il)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)oxazolidin-2-ona



25 El **Intermedio 181** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 18** utilizando el **Intermedio 180**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,6 (s a, 4 H), 4,0 - 4,1 (m, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 4,8 - 5,0 (m, 1 H), 5,8 (dd, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 8,4 (dd, 1 H). MS (ES) MH⁺: 394 para C₁₆H₁₃F₂N₅O₅.

30 **Intermedio 182**

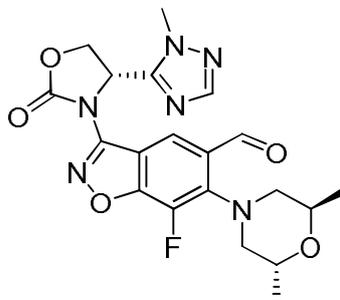
(S)-6,7-Difluoro-3-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-oxoxazolidin-3-il)benzof[d]isoxazol-5-carbaldehído



El **Intermedio 182** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 19** utilizando el **Intermedio 181**. MS (ES) MH⁺: 350 para C₁₄H₉F₂N₂O₄.

Intermedio 183

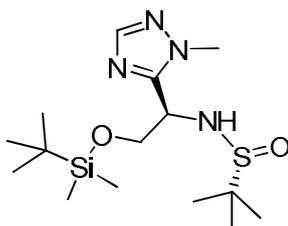
5 6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((*S*)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído



10 El **Intermedio 183** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 20** utilizando el **Intermedio 182**. MS (ES) MH⁺: 445 para C₂₀H₂₁FN₆O₅.

Intermedio 184

15 *S*(*R*)-*N*-[(1*R*)-2-[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi-1-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinaida



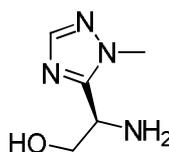
20 Se añadió gota a gota una cantidad de *n*-butillitio (38,57 ml, 96,43 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno a una solución de 1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol (8 g, 96,43 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) y la solución se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de [*S*(*R*)]-*N*-[2-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etiliden]-2-metil-2-propanosulfinaida (22,3 g, 80,36 mmol) (Seguin, C. *et al. J. Org. Chem.* (2009), 74(18), 6986-6992) en 20 ml de tetrahidrofurano a -78 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (40 ml). La reacción anterior se llevó a cabo nuevamente en un segundo lote. Los dos lotes obtenidos después del NH₄Cl acuoso se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron con Na₂SO₄. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró para obtener un material bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente con éter de petróleo/acetato de etilo desde 20/1 hasta 3/1) para obtener el compuesto del título (31,8 g, 55 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,00 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,3 (s, 9H), 4,0 (s, 3H), 4,2-4,6 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,9 (s, 1H).

25

30

Intermedio 185

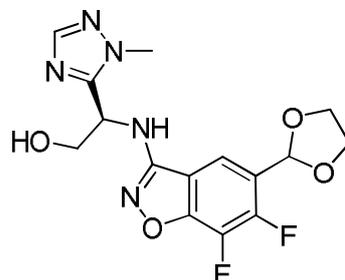
35 (2*R*)-2-Amino-2-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)etanol



40 Se añadió lentamente una cantidad de HCl 2 M en éter metil *tert*-butílico (210 ml) a una solución del **Intermedio 184** (45 g, 135 mmol) en MeOH (210 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó en un baño de refrigeración durante toda la noche. Se añadió éter metil *tert*-butílico (200 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se filtró el sólido de la mezcla para obtener el compuesto del título como un sólido blanco de la sal de tipo bis-HCl (23 g, 87 %). ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,9 (d, 2H) 4,0 (s, 3H), 4,8(t, 1H), 8,0 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 143 para C₅H₁₀F₂N₄O.

Intermedio 186

(R)-2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-ilamino)-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanol

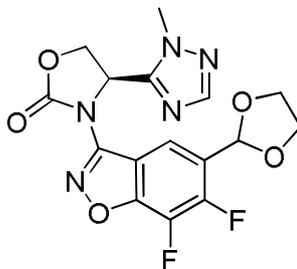


5

El **Intermedio 186** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17** utilizando el **Intermedio 185** y el **Intermedio 16**. MS (ES) MH⁺: 368 para C₁₅H₁₅F₂N₅O₄.

10 **Intermedio 187**

(R)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)oxazolidin-2-ona

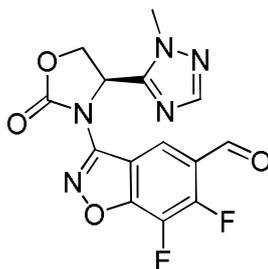


15

El **Intermedio 187** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 18** utilizando el **Intermedio 186**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,6 (s a, 4 H), 4,0 - 4,1 (m, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 4,75 - 5,0 (m, 1 H), 5,8 (dd, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 8,4 (dd, 1 H). MS (ES) MH⁺: 394 para C₁₆H₁₃F₂N₅O₅.

20 **Intermedio 188**

(R)-6,7-Difluoro-3-(4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

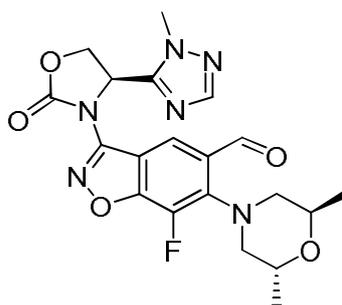


25

El **Intermedio 188** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19** utilizando el **Intermedio 187**. MS (ES) MH⁺: 350 para C₁₄H₉F₂N₂O₄.

30 **Intermedio 189**

6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((R)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

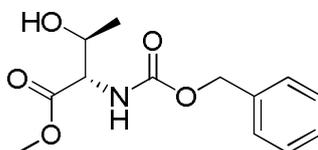


El **Intermedio 189** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 20** utilizando el **Intermedio 188**. MS (ES) MH^+ : 445 para $C_{20}H_{21}FN_6O_5$.

5

Intermedio 190

(2S,3S)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de metilo



10

A una solución agitada de (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoato de metilo (2,5 g, 14,73 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y agua (50 ml), se añadió bicarbonato de sodio (1,9 g, 22,10 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C; a esto, se añadió cloroformiato de bencilo (2,76 g, 16,21 mmol) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), las fases orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación de los disolventes al vacío proporcionó el producto bruto, el cual se ha purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 3,4 g (86 %) 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,09 (d, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,99 (t, 1H), 4,01-4,06 (m, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,63 (d, 1H). MS (ES) MH^+ : 268,1 para $C_{13}H_{17}NO_5$.

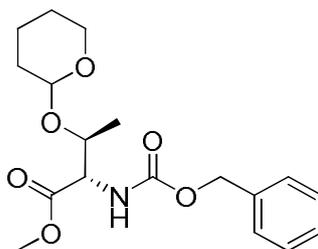
15

20

Intermedio 191

(2S,3S)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanoato de metilo

25



A una solución agitada del **Intermedio 190** (2,0 g, 7,89 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadieron *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,79 g, 3,16 mmol) y 2,3-dihidropirano (1,02 g, 11,85 mmol) de una vez y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) a la mezcla de reacción, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y una solución de salmuera (50 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice: malla 60-120) utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 2,4 g (87 %). 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1,10 y 1,15 (d, 3H), 1,41-1,58 (m, 6H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,69-3,73 (m, 1H), 3,99 (c, 1H), 4,15 y 4,27 (t, 1H), 4,57 y 4,72 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H), 7,71 y 7,79 (d, 1H).

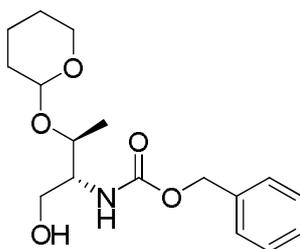
30

35

Intermedio 192

((2R,3S)-1-Hidroxi-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butan-2-il)carbamato de bencilo

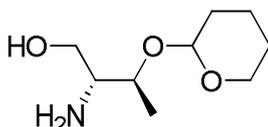
40



A una solución agitada del **Intermedio 191** (2,4 g, 7,12 mmol) en una mezcla 7:3 de tetrahidrofurano y metanol (20 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,32 g, 8,55 mmol) en porciones a 5 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (25 ml) y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación de los disolventes proporcionó el producto bruto, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 1,6 g (70 %).

Intermedio 193

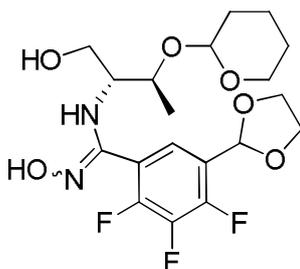
(2R,3S)-2-Amino-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butan-1-ol



A una solución agitada del **Intermedio 192** (1,6 g, 4,95 mmol) en acetato de etilo (20 ml), se añadieron trietilamina (1 ml) y paladio sobre carbón al 10 % (0,16 g, 10 % p) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente con 20 mm de presión de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla se filtró, los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 0,93 g (99 %).

Intermedio 194

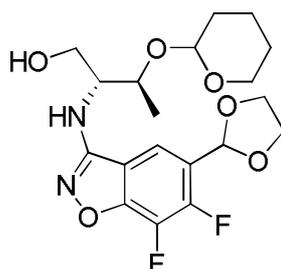
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-N'-hidroxi-N-((2R,3S)-1-hidroxi-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butan-2-il)bencimidamida



A una solución agitada del **Intermedio 194** (0,95 g, 5,02 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se añadió trietilamina (0,76 g, 7,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió el **Intermedio 16** (1,41 g, 5,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y una solución de salmuera (25 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Este compuesto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 1,0 g (46 %) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,01 y 1,09 (d, 3H), 1,16-1,56 (m, 6H), 2,77-2,79 y 2,88-2,90 (m, 1H), 3,38-3,78 (m, 5H), 3,99-4,05 (m, 4H), 4,43 y 4,56 (s, 1H), 4,66 y 4,74 (t, 1H), 5,69 y 5,80 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 10,00 y 10,09 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -133,89 (m), -138,56 (m), -159,90 (m). MS (ES) MH⁺: 435,3 para C₁₉H₂₅F₃N₂O₆.

Intermedio 195

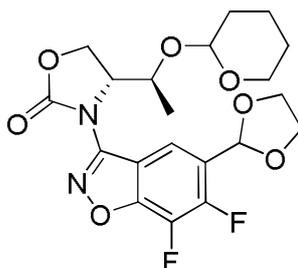
(2R,3S)-2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amino)-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butan-1-ol



A una solución agitada del **Intermedio 194** (1,0 g, 2,30 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se añadió carbonato de cesio (1,13 g, 3,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (25 ml) y una solución de salmuera (25 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un 75 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Este compuesto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 0,60 g (63 %). MS (ES) MH⁺: 415,3 para C₁₉H₂₄F₂N₂O₆.

Intermedio 196

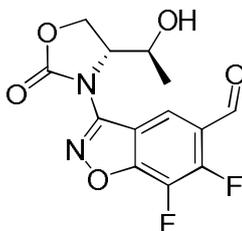
(4R)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-yl)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-yl)-4-((1S)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-yl)oxi)etil)oxazolidin-2-ona



A una solución agitada del **Intermedio 195** (0,60 g, 1,45 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,62 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esto, se añadió carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (o) carbonato de disuccinimidilo (0,93 g, 3,62 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (5 ml) y una solución de salmuera (5 ml), y se secó con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color amarillo claro, el cual se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Este compuesto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 0,23 g (36 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,10 y 1,19 (d, 3H), 1,22-1,72 (m, 6H), 2,85-2,92 y 3,01-3,12 (m, 1H), 3,65-3,67 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 4H), 4,32-4,35 (m, 1H), 4,57-4,65 (m, 4H), 6,09 (s, 1H), 8,26 y 8,36 (d, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -140,34 y -140,59 (d), -160,87 y 161,19 (d).

Intermedio 197

6,7-Difluoro-3-((R)-4-((S)-1-hidroxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-yl)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

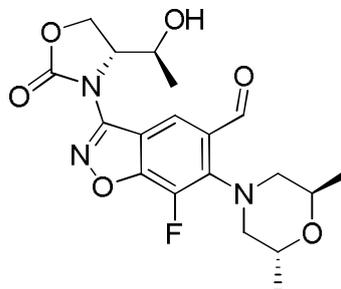


A una solución agitada del **Intermedio 196** (0,23 g, 0,68 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 N (3 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 0,15 g (92 %). MS (ES) MH⁺: 313,1 para C₁₃H₁₀F₂N₂O₅.

Intermedio 198

6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((*R*)-4-((*S*)-1-hidroxi-etil)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído

5



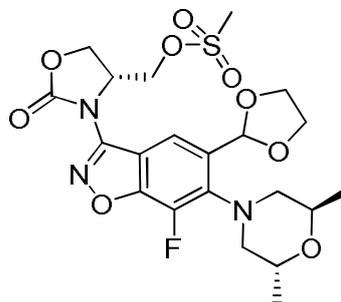
A una solución agitada del **Intermedio 197** (0,15 g, 0,48 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se añadió diisopropiletamina (0,09 g, 0,72 mmol) y a continuación (2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolina (0,06 g, 0,53 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas en un tubo sellado. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y los componentes volátiles se eliminaron al vacío para obtener el producto bruto, el cual se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,12 g (77 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,05 (d, 3H), 1,22 (d, 6H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,31-4,33 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 3H), 5,22 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,32 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -146,94 (d). MS (ES) MH⁺: 408,3 para C₁₉H₂₂FN₃O₆.

15

Intermedio 199

Metanosulfonato de [(4*R*)-3-{6-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metilo

20



A una solución agitada del **Intermedio 107** (0,3 g, 0,68 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadieron trietilamina (0,14 ml, 1,02 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,12 g, 1,02 mmol) a 0 °C y a continuación cloruro de metanosulfonilo (1,63 g, 8,55 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de una hora. Se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío para obtener un producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano. Rendimiento: 0,25 g (71 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,18 (d, 6H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 4H), 4,46-4,52 (m, 2H), 4,74-4,78 (m, 2H), 4,94-4,95 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 516,4 para C₂₁H₂₆FN₃O₉S.

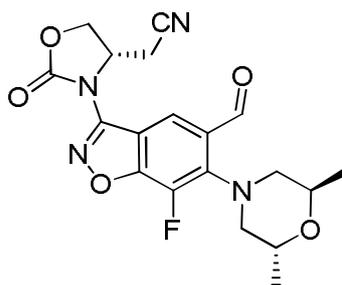
25

30

Intermedio 200

[(4*S*)-3-{6-[(2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-7-fluoro-5-formil-1,2-benzoxazol-3-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]acetonitrilo

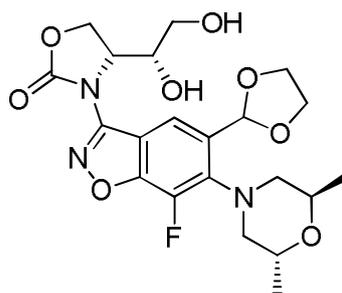
35



5 A una solución agitada del **Intermedio 199** (0,28 g, 0,54 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadieron una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,2 ml, 0,65 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0,08 ml, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron con sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes al vacío para obtener un producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano. Rendimiento: 0,11 g (50 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,20 (d, 6H), 2,98-3,04 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,32-3,40 (m, 2H), 4,08-4,12 (m, 2H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,90-4,92 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,30 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 403,4 para C₁₉H₁₉FN₄O₅.

Intermedio 201

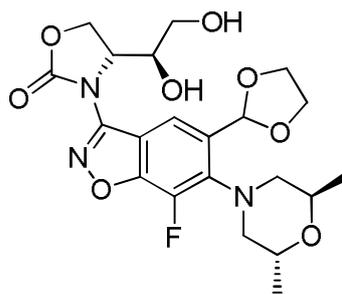
15 (*R*)-4-((*R*)-1,2-Dihidroxiethyl)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)oxazolidin-2-ona



20 A una solución del **Intermedio 120** (0,50 g, 1,15 mmol) en una mezcla de *t*-butanol y agua (10 ml; 1:1), se añadió AD-mix-β (5,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió sulfito de sodio (5,0 g) a esta mezcla a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,50 g (93 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,22 (s a, 6H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,20-3,22 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,43-3,44 (m, 1H), 3,96-4,01 (m, 2H), 4,03-4,10 (m, 4H), 4,16-4,18 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 2H), 4,75-4,76 (m, 1H), 4,86 (t, 1H), 5,36 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 468,3 para C₂₁H₂₆FN₃O₈.

Intermedio 202

30 (*R*)-4-((*S*)-1,2-Dihidroxiethyl)-3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)oxazolidin-2-ona

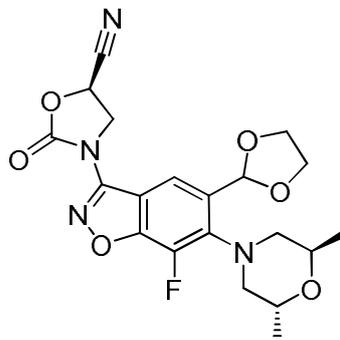


35 El **Intermedio 202** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 201** utilizando el **Intermedio 120** (0,50 g, 1,15 mmol) y AD-mix-α (5,0 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,23 (s a, 6H), 2,87-2,91

(m, 2H), 3,20-3,22 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,43-3,44 (m, 1H), 3,96-4,02 (m, 2H), 4,03-4,10 (m, 4H), 4,16-4,17 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 2H), 4,75-4,76 (m, 1H), 4,86 (t, 1H), 5,36 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 468,3 para C₂₁H₂₆FN₃O₈.

5 **Intermedio 203**

(5*R*)-3-{6-[(2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-7-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonitrilo



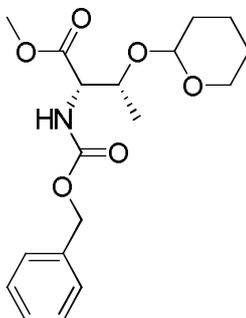
10

Se calentó una solución del **Intermedio 89** (0,38 g, 0,84 mmol) en tricloroacetonitrilo (5 ml) a 95 °C durante 2 horas. Los componentes volátiles se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de un 25-30 % de acetato de etilo en hexano. Rendimiento: 0,13 g (36 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,25 (s a, 6H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,22 (d, 2H), 3,96-4,01 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 4H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,48 (t, 1H), 5,93 (dd, 1H), 6,17 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 433,3 para C₂₀H₂₁FN₄O₆.

15

Intermedio 204

20 (2*S*,3*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)butanoato de metilo



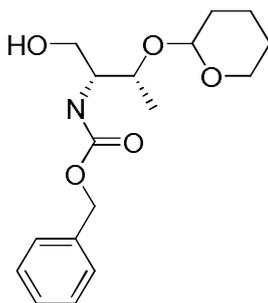
25

A una solución agitada de (2*S*,3*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de metilo (5,0 g, 18,72 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadieron *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,47 g, 1,87 mmol) y 2,3-dihidropirano (2,6 ml, 28,08 mmol) de una vez y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) a la mezcla de reacción, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y una solución de salmuera (50 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice: malla 60-120) utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Este compuesto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 5,9 g (90 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,10 y 1,15 (d, 3H), 1,38-1,72 (m, 6H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,17-4,25 (m, 2H), 4,57 y 4,67 (t, 1H), 5,05 y 5,06 (s, 2H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,26 y 7,58 (d, 1H).

30

35 **Intermedio 205**

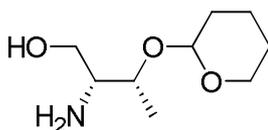
((2*R*,3*R*)-1-Hidroxi-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)butan-2-il)carbamato de bencilo



A una solución agitada del **Intermedio 204** (5,90 g, 16,80 mmol) en una mezcla 7:3 de tetrahidrofurano y metanol (200 ml), se añadió borohidruro de sodio (1,60 g, 42,02 mmol) en porciones a 5 °C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (25 ml) y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación de los disolventes proporcionó el producto bruto, el cual se ha utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 4,9 g (90 %). MS (ES) MH⁺: 324,3 para C₁₇H₂₅NO₅

Intermedio 206

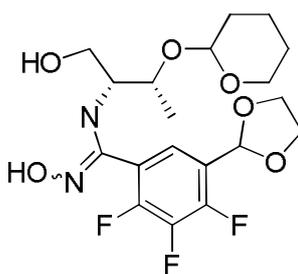
(2R,3R)-2-Amino-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butan-1-ol



A una solución agitada del **Intermedio 205** (4,9 g, 15,17 mmol) en acetato de etilo (50 ml), se añadieron trietilamina (1 ml) y paladio sobre carbón al 10 % (1,0 g, 10 % p) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente con 20 mm de presión de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla se filtró, los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el producto bruto se ha utilizado en el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 2,5 g (87 %)

Intermedio 207

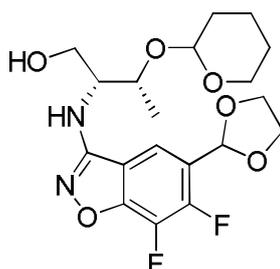
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-N-hidroxi-N-((2R,3R)-1-hidroxi-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butan-2-il)bencimidamida



A una solución agitada del **Intermedio 206** (2,5 g, 13,22 mmol) en dimetilformamida (20 ml), se añadió trietilamina (2,0 g, 19,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esto, se añadió el **Intermedio 16** (3,1 g, 11,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y una solución de salmuera (25 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 2,2 g (38 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,08 y 1,12 (d, 3H), 1,44-1,72 (m, 6H), 3,65-3,85 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,76-3,78 (m, 2H), 3,96-4,05 (m, 5H), 4,57-4,75 (m, 2H), 5,61 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 10,04 y 10,08 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -134,33 (m), -138,45 (m), -159,79 (m). MS (ES) MH⁺: 435,3 para C₁₉H₂₅F₃N₂O₆.

Intermedio 208

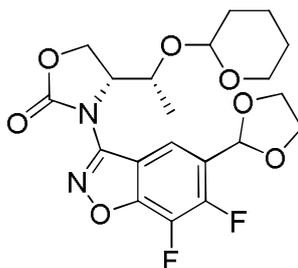
(2R,3R)-2-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amino)-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butan-1-ol



5 A una solución agitada del **Intermedio 207** (2,2 g, 5,07 mmol) en dimetilformamida (25 ml), se añadió carbonato de cesio (3,65 g, 11,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), las fases orgánicas se lavaron con agua (25 ml) y una solución de salmuera (25 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un 75 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 1,3 g (62 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,10 y 1,18 (d, 3H), 1,41-1,80 (m, 6H), 3,42-3,44 (m, 1H), 3,57-3,60 (m, 2H), 3,61-3,63 (m, 1H), 3,70-3,72 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 5H), 4,65-4,77 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,09 y 7,11 (d, 1H), 8,13 (t, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -143,47 (m), -162,10 (m). MS (ES) MH⁺: 415,3 para C₁₉H₂₄F₂N₂O₆.

Intermedio 209

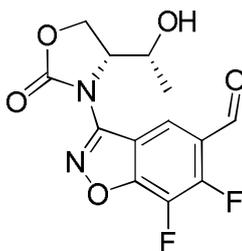
15 (4R)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzof[d]isoxazol-3-il)-4-((1R)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)oxazolidin-2-ona



20 A una solución agitada del **Intermedio 208** (0,35 g, 0,84 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió trietilamina (0,17 g, 1,69 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esto, se añadió carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) o carbonato de disuccinimidilo (0,23 g, 0,89 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (5 ml) y una solución de salmuera (5 ml), y se secó con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color amarillo claro, el cual se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo. Rendimiento: 0,12 g (32 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,03 y 1,09 (d, 3H), 1,22-1,72 (m, 6H), 3,42-3,44 (m, 1H), 3,70-3,85 (m, 1H), 4,00-4,04 (m, 4H), 4,35 (t, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,62-4,68 (m, 2H), 4,79 (t, 1H), 6,09 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -140,46 (d), -161,07 (m).

Intermedio 210

6,7-Difluoro-3-((R)-4-((R)-1-hidroxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



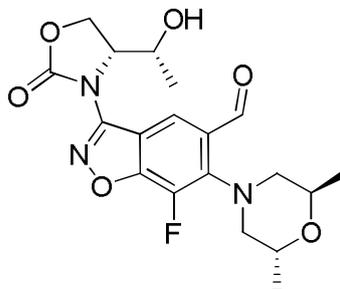
35 A una solución agitada del **Intermedio 209** (0,12 g, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 N (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente proporcionó el producto del título. Rendimiento: 0,07 g (82 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,99 (d, 3H), 4,27-4,28 (m, 1H), 4,57-4,66 (m,

3H), 5,28 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,18 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -140,41 (d), -161,03 (d). MS (ES) MH^+ : 313,1 para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$.

Intermedio 211

5

6-((2R,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



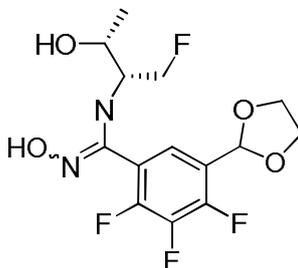
10

A una solución agitada del **Intermedio 210** (0,07 g, 0,22 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se añadió diisopropiletilamina (0,04 g, 0,34 mmol) y a continuación (2R,6R)-2,6-dimetilmorfolina (0,03 g, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas en un tubo sellado. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y los componentes volátiles se eliminaron al vacío para obtener el producto bruto, el cual se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,07 g (77 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,98 (d, 3H), 1,20 (d, 6H), 2,99-3,03 (m, 2H), 3,35-3,39 (m, 2H), 4,11-4,13 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,57-4,63 (m, 4H), 5,25 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,30 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -161,03 (d). MS (ES) MH^+ : 408,3 para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_6$.

15

Intermedio 212

5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-N-((2R,3R)-1-fluoro-3-hidroxiбутан-2-il)-N-hidroxiбенцидамида



25

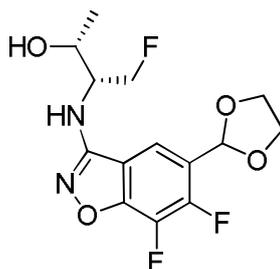
El **Intermedio 212** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 207** utilizando (2R,3S)-3-amino-4-fluorobutan-2-ol (0,35 g, 2,48 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía: *Tet. Lett.* **1985**, 26, 4687 y WO2005/66119 A2, **2005**, columna 27-28) y el **Intermedio 16** (0,84 g, 2,98 mmol). Rendimiento: 0,55 g (83 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,02 (d, 3H), 3,69 (s a, 2H), 3,97-4,00 (m, 4H), 4,17-4,44 (m, 3H), 5,76 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 10,18 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 353,4 para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$.

30

Intermedio 213

(2R,3R)-3-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amino)-4-fluorobutan-2-ol

35

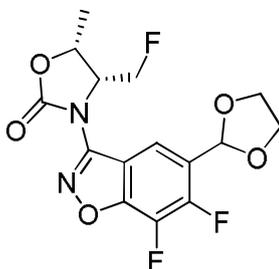


El **Intermedio 213** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 208** utilizando el

Intermedio 204 (0,39 g, 1,08 mmol). Rendimiento: 0,26 g (73 %). MS (ES) MH⁺: 333,4 para C₁₄H₁₅F₃N₂O₄.

Intermedio 214

5 (4*R*,5*R*)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)-4-(fluorometil)-5-metiloxazolidin-2-ona

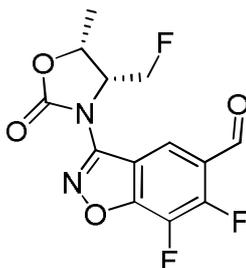


10 El **Intermedio 214** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 209** utilizando el **Intermedio 205** (0,26 g, 0,78 mmol). Rendimiento: 0,07 g (25 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,52 (d, 3H), 4,00-4,05 (m, 4H), 4,49 (d, 1H), 4,73 (dd, 1H), 4,86-5,06 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 8,30 (d, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -140,27 (d), -161,04 (d), -236,04 (s). MS (ES) MH⁺: 359,3 para C₁₅H₁₃F₃N₂O₅.

Intermedio 215

15

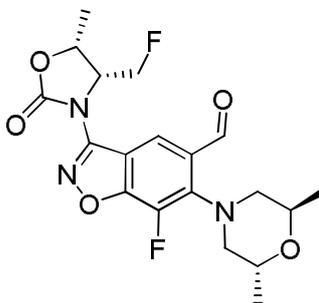
6,7-Difluoro-3-((4*R*,5*R*)-4-(fluorometil)-5-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído



20 El **Intermedio 215** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 210** utilizando el **Intermedio 206** (0,07 g, 0,20 mmol). Rendimiento: 0,06 g (85 %). MS (ES) MH⁺: 315,3 para C₁₃H₉F₃N₂O₄.

Intermedio 216

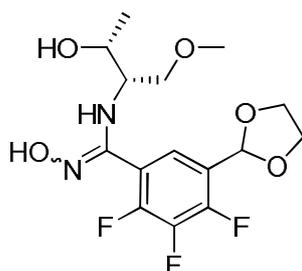
25 6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((4*R*,5*R*)-4-(fluorometil)-5-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído



30 El **Intermedio 216** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 211** utilizando el **Intermedio 207** (0,06 g, 0,18 mmol). Rendimiento: 0,03 g (33 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,20 (d, 6H), 1,52 (d, 3H), 2,99-3,03 (m, 2H), 4,10-4,12 (m, 3H), 4,49 (d, 2H), 4,73 (dd, 1H), 4,87-4,94 (m, 1H), 5,05 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,30 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -146,81 (s), -236,15 (s).

Intermedio 217

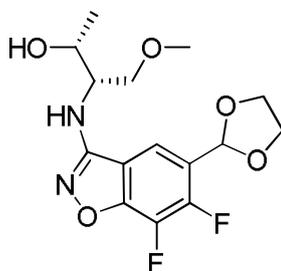
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2,3,4-trifluoro-*N*'-hidroxi-*N*'-((2*S*,3*R*)-3-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)benzimidamida



5 El **Intermedio 217** se sintetizó siguiendo el procedimiento para la preparación del **Intermedio 207** utilizando (2*R*,3*S*)-3-amino-4-metoxibutan-2-ol (0,73 g, 4,70 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía: *Tet. Lett.* **1985**, 26, 4687 (el aminoalcohol se preparó como una mezcla de diastereómeros con una proporción 1:3), y el **Intermedio 16** (1,45 g, 5,15 mmol). El producto se ha utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 1,25 g (73 %). MS (ES) MH^+ : 365,4 para $C_{15}H_{19}F_3N_2O_5$.

10 **Intermedio 218**

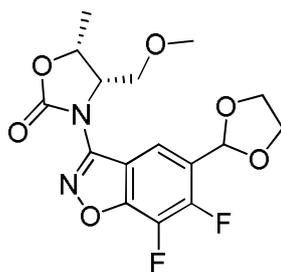
(2*R*,3*S*)-3-((5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amino)-4-metoxibutan-2-ol



15 El **Intermedio 218** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 208** utilizando el **Intermedio 217** (1,25 g, 3,43 mmol). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,60 g (51 %). MS (ES) MH^+ : 345,4 para $C_{15}H_{18}F_2N_2O_5$.

20 **Intermedio 219**

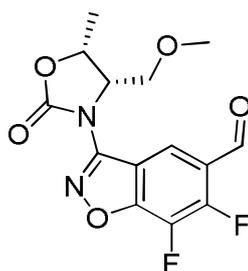
(4*S*,5*R*)-3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-6,7-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-(metoximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona



25 El **Intermedio 219** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 209** utilizando el **Intermedio 218** (0,50 g, 1,45 mmol). El producto se ha utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,33 g (61 %). MS (ES) MH^+ : 371,4 para $C_{16}H_{16}F_2N_2O_6$.

30 **Intermedio 220**

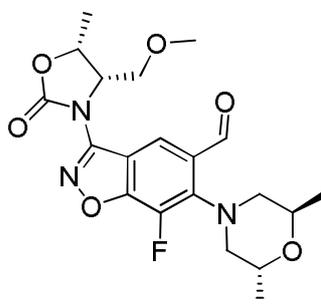
6,7-Difluoro-3-((4*S*,5*R*)-4-(metoximetil)-5-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carbaldehído



5 El **Intermedio 220** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 210** utilizando el **Intermedio 219** (0,33 g, 0,89 mmol) y el producto se ha utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,28 g (96 %). MS (ES) MH⁺: 327,4 para C₁₄H₁₂F₂N₂O₅.

Intermedio 221

10 6-((2*R*,6*R*)-2,6-Dimetilmorfolino)-7-fluoro-3-((4*S*,5*R*)-4-(metoximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzo[*d*]isoxazol-5-carbaldehído

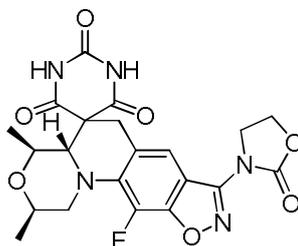


15 El **Intermedio 221** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Intermedio 211** utilizando el **Intermedio 220** (0,38 g, 0,86 mmol). El producto se ha utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0,28 g (77 %). MS (ES) MH⁺: 422,5 para C₂₀H₂₄FN₃O₆.

Ejemplos

20 Ejemplo 1

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



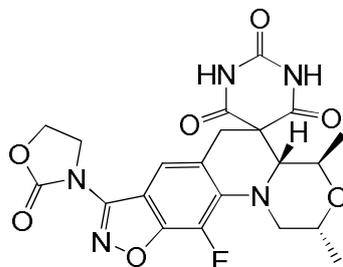
25 Se calentó una mezcla del **Intermedio 17** (0,04 g, 0,1 mmol) y ácido barbitúrico (0,01 g, 0,1 mmol) en ácido acético (3 ml) a 110 °C durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió agua (3 ml) para que precipitara un sólido, el cual se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetato de amonio 10 mM en agua, CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título como parte de una mezcla racémica en forma de un sólido. Rendimiento: 15 mg (35 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,7 (t, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (m, 3H), 4,6 (t, 2H), 7,75 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 474,4 para C₂₁H₂₀FN₅O₇.

35 Síntesis alternativa del Ejemplo 1:

Se calentaron el **Intermedio 6** (800 mg, 1,95 mmol) y pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (250 mg, 1,95 mmol) en una mezcla de ácido acético (8 ml) y agua (2 ml) a 110 °C durante 3,5 horas. Se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA con un 40 % de isopropanol

y un 60 % de CO₂ como fase móvil) para obtener el compuesto del título (571 mg, 61,7 % de rendimiento) como un sólido como el primer compuesto eluido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,9 (d, 3 H) 1,1 (d, 3H) 2,8 -3,2 (m, 2H) 7,7 (s, 1H) 11,4 (s, 1H) 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 474 para C₂₁H₂₀FN₅O₇.

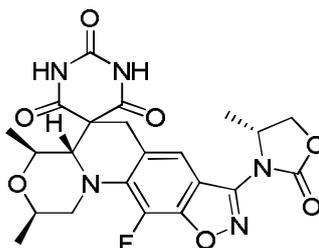
- 5 De la síntesis del apartado **Síntesis alternativa del Ejemplo 1** también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2*R*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (40 mg):



- 10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,95 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 3,1 (d, 1H), 3,45-4,3 (m, 8H), 4,5-4,7 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 11,45 (s a, 1H), 11,7 (s a, 1H). MS (ES) MH⁺: 474 para C₂₁H₂₀FN₅O₇.

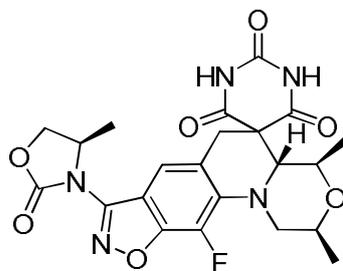
Ejemplo 2

- 15 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4*R*)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



- 20 Se calentó una mezcla agitada del **Intermedio 8** (0,15 g, 0,36 mmol) y ácido barbitúrico (0,04 g, 0,3 mmol) en ácido acético (1 ml) a 85 °C durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron, el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió agua (5 ml). El sólido precipitado se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetato de amonio 10 mM en agua, CH₃CN); se eluyeron dos componentes. El segundo componente eluido se aisló como un sólido y se identificó como el compuesto del título. Rendimiento: 35 mg (21 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,4 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,65 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (c, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 488,4 para C₂₂H₂₂FN₅O₇: [α]_D²⁰ = -239 (c = 1; MeOH).

- 30 De la síntesis del **Ejemplo 2**, también se aisló, como el primer componente eluido de la purificación por HPLC, (2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(4*R*)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:



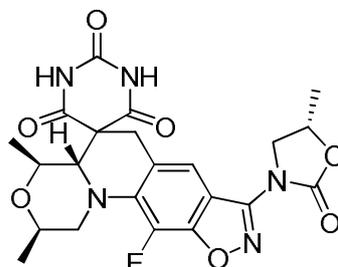
- 35 Rendimiento: 20 mg (12 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,4 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (c, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 488,4 para C₂₂H₂₂FN₅O₇ [α]_D²⁰ = +73 (c = 1; MeOH).

- 40 Los **Ejemplos 3-34** se prepararon a partir de ácido barbitúrico y el material de partida indicado utilizando el procedimiento descrito (con cualquier variación mencionada) para la síntesis del **Ejemplo 2**, a menos que se indique

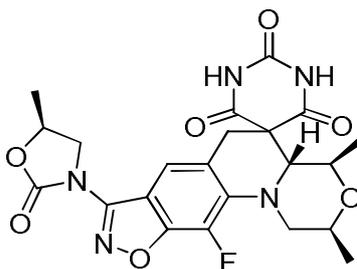
lo contrario.

Ejemplo 3

- 5 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(5*S*)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



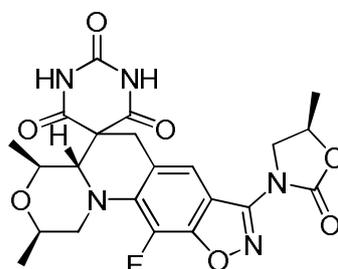
- 10 El **Ejemplo 3** se preparó a partir del **Intermedio 9**. El compuesto del título se obtuvo como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,65-3,7 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,95 (h, 1H), 7,7 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 488,4 para C₂₂H₂₂FN₅O₇; [α]_D²⁰ = -130 (c = 1; MeOH).
- 15 De la síntesis del **Ejemplo 3**, también se aisló, como el primer componente eluido de la purificación por HPLC, (2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(5*S*)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:



- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,95 (h, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 488,4 para C₂₂H₂₂FN₅O₇; [α]_D²⁰ = +101 (c = 1; MeOH).

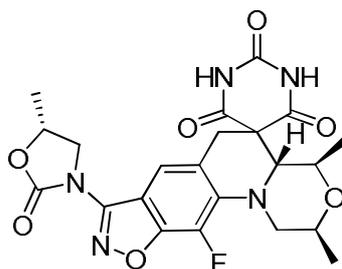
Ejemplo 4

- 25 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(5*R*)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



- 30 El **Ejemplo 4** se preparó a partir del **Intermedio 10**. El compuesto del título se obtuvo como el primer componente eluido de la purificación por HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,95 (h, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 488,4 para C₂₂H₂₂FN₅O₇; [α]_D²⁰ = -188 (c = 1; MeOH).

De la síntesis del **Ejemplo 4**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(5*R*)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:



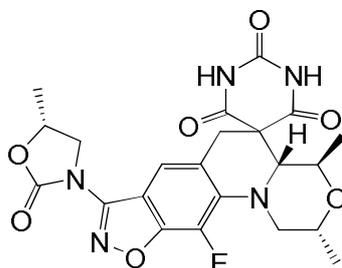
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,95 (h, 1H), 7,7 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 488,4 para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +179$ ($c = 1$; MeOH).

Síntesis alternativa para el Ejemplo 4

10 Primera síntesis alternativa

Se calentaron el **Intermedio 12** (1,67 g, 3,96 mmol) y pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (0,508 g, 3,96 mmol) en una mezcla de ácido acético (8 ml) y agua (2 ml) a 110 °C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA con un 30 % de isopropanol y un 70 % de CO_2 como fase móvil) para obtener el compuesto del título (1,560 g, 81 %) como un sólido como el primer componente eluido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,6-4,3 (m, 7H), 4,9 - 5,1 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,4 (s, 1 H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 488 para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$.

20 De la síntesis del **Ejemplo 4 (Primera síntesis alternativa)**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2*R*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(5*R*)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:



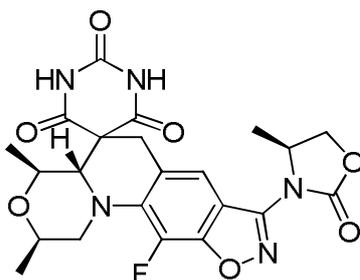
25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,95 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,5 (d, 3H), 3,1 (d, 1H), 3,5-4,3 (m, 8H), 4,8-5,1 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,5 (s a, 2H). MS (ES) MH^+ : 488 para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$.

Ejemplo 4 (Segunda síntesis alternativa)

30 Se calentaron el **Intermedio 20** (64 mg, 0,17 mmol) y pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (25 mg, 0,20 mmol) en 3 ml de etanol a 110 °C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA con un 30 % de isopropanol y un 70 % de CO_2 como fase móvil) para obtener el compuesto del título como un sólido como el primer componente eluido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,6-4,3 (m, 7H), 4,9 - 5,1 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,4 (s, 1 H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 488 para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$.

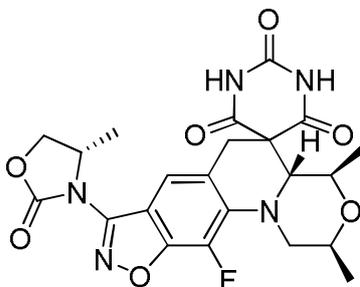
Ejemplo 5

40 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4*S*)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



- El **Ejemplo 5** se preparó a partir del **Intermedio 21**. El compuesto del título se aisló mediante HPLC de fase inversa (acetato de amonio 10 mM en agua, CH₃CN) como el primero de los dos componentes eluidos. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,4 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (c, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 488,4 para C₂₂H₂₂FN₅O₇; [α]_D²⁰ = -92 (c = 1; MeOH).

- De la síntesis del **Ejemplo 5**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(4*S*)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:

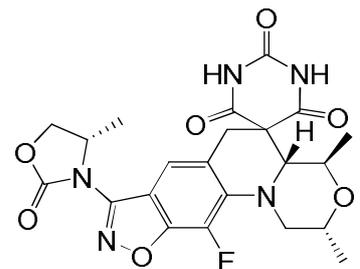


- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,4 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (c, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 488,4 para C₂₂H₂₂FN₅O₇; [α]_D²⁰ = +224 (c = 1; MeOH).

Síntesis alternativa del Ejemplo 5:

- Se calentó una solución del **Intermedio 22** (1,14 g, 2,71 mmol) y pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (0,346 g, 2,71 mmol) en ácido acético (8 ml) y agua (2 ml) a 110 °C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IC con un 30 % de metanol y un 70 % de CO₂ como fase móvil). El primer compuesto eluido se purificó adicionalmente disolviéndolo en acetonitrilo (30 ml) y diluyendo con agua (60 ml) para obtener el compuesto del título como un sólido (0,910 g, 69,0 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,4 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 - 3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (c, 1H), 4,6 - 4,75 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 488 para C₂₂H₂₂FN₅O₇.

- De la síntesis del apartado **Síntesis alternativa del Ejemplo 5**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2*R*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(4*S*)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:

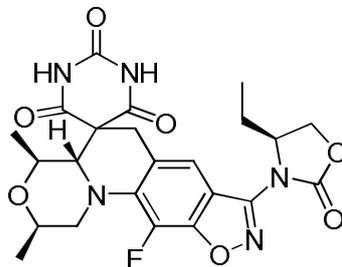


- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,4 (d, 3H), 3,1 (d, 1H), 3,5-4,3 (m, 7H), 4,5-4,8 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,7 (s a, 1H). MS (ES) MH⁺: 488 para C₂₂H₂₂FN₅O₇.

Ejemplo 6

(2*R*,4*S*,4*aS*)-8-[(4*S*)-4-Etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

5

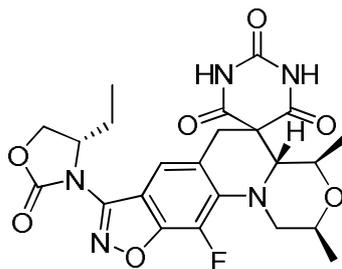


El **Ejemplo 6** se preparó a partir del **Intermedio 23**. El compuesto del título se obtuvo como el primer componente eluido de la purificación por HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,8 (t, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,75-1,9 (m, 2H), 2,90(d, 1H), 1,8 (t, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,65-3,7 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 419 (d, 1H), 4,3-4,3 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 1H), 7,6 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 502,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₇; [α]_D²⁰ = -24 (c = 1; MeOH).

10

De la síntesis del **Ejemplo 6**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2*S*,4*R*,4*aR*)-8-[(4*S*)-4-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:

15



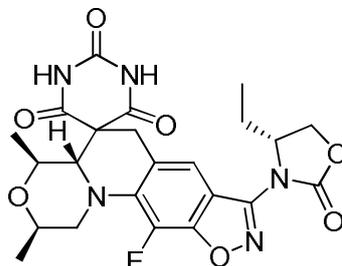
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,8 (t, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,3-4,35 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 1H), 7,6 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 502,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₇; [α]_D²⁰ = +101 (c = 1; MeOH).

20

Ejemplo 7

(2*R*,4*S*,4*aS*)-8-[(4*R*)-4-Etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

25

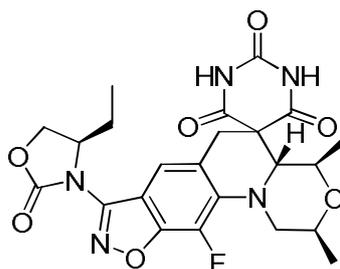


El **Ejemplo 7** se preparó a partir del **Intermedio 24**. El compuesto del título se obtuvo como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,8 (t, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,8-1,85 (m, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 502,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₇; [α]_D²⁰ = +101 (c = 1; MeOH).

30

De la síntesis del **Ejemplo 7**, también se aisló, como el primer componente eluido de la purificación por HPLC, (2*S*,4*R*,4*aR*)-8-[(4*R*)-4-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:

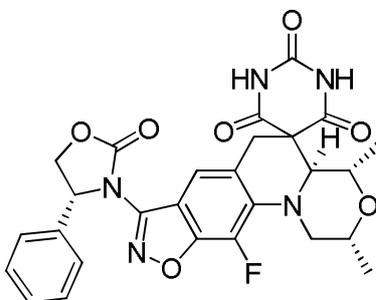
35



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,8 (t, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,8-1,9 (m, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,3-4,35 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,65-4,7 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 502,4 para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +59$ (c = 1; MeOH).

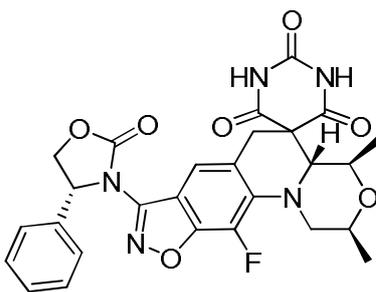
Ejemplo 8

10 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4R)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



15 El **Ejemplo 8** se preparó a partir del **Intermedio 25**. El compuesto del título se obtuvo como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,3 (c, 1H), 5,0 (t, 1H), 5,7 (c, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 11,6 (s a, 2H). MS (ES) MH^+ : 550,5 para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -125$ (c = 0,1; MeOH).

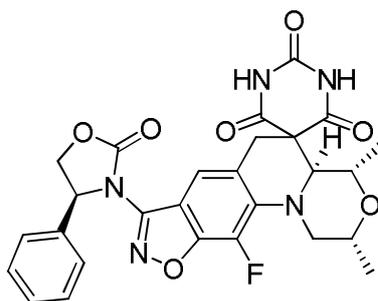
20 De la síntesis del **Ejemplo 8**, también se aisló, como el primer componente eluido de la purificación por HPLC, (2S,4R,4aR)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(4R)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona:



25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,3 (c, 1H), 5,0 (t, 1H), 5,7 (c, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H). MS (ES) MH^+ : 550,5 para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +249$ (c = 0,1; MeOH).

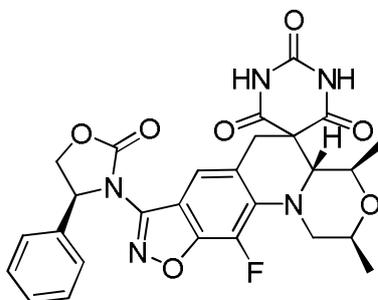
Ejemplo 9

30 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4S)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



5 El **Ejemplo 9** se preparó a partir del **Intermedio 26**. El compuesto del título se obtuvo como el primer componente eluido de la purificación por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,95 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,65-3,7 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,35 (c, 1H), 5,0 (t, 1H), 5,7 (c, 1H), 7,3-7,65 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 550,5 para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -228$ (c = 1; MeOH).

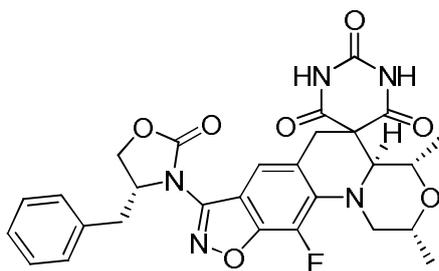
10 De la síntesis del **Ejemplo 9**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2S,4R,4aR)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(4S)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona:



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,3 (c, 1H), 5,0 (t, 1H), 5,7 (c, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,7 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 550,5 para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +151$ (c = 1; MeOH).

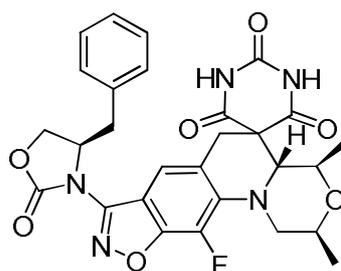
Ejemplo 10

20 (2R,4S,4aS)-8-[(4R)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



25 El **Ejemplo 10** se preparó a partir del **Intermedio 27**. El compuesto del título se obtuvo como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 3H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 11,65 (s a, 2H). MS (ES) MH^+ : 564,5 para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -274$ (c = 0,1; MeOH).

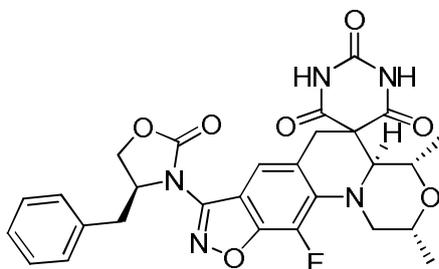
30 De la síntesis del **Ejemplo 10**, también se aisló, como el primer componente eluido de la purificación por HPLC, (2S,4R,4aR)-8-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona:



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,05-3,1 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 11,7 (s a, 2H). MS (ES) MH^+ : 562,4 para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +224$ (c = 0,1; MeOH).

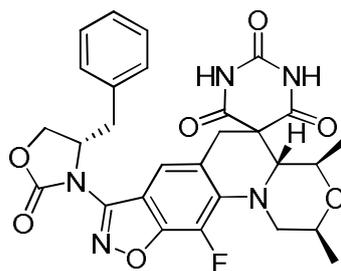
Ejemplo 11

10 (2R,4S,4aS)-8-[(4S)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahydro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



15 El **Ejemplo 11** se preparó a partir del **Intermedio 28**. El compuesto del título se obtuvo como el primer componente eluido de la purificación por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1-3,15 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 11,45 (s a, 1H), 11,85 (s a, 1H). MS (ES) MH^+ : 564,5 para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -115$ (c = 0,1; MeOH).

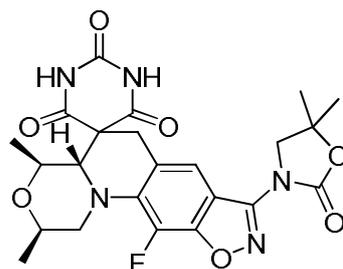
20 De la síntesis del **Ejemplo 11**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2S,4R,4aR)-8-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahydro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona:



25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1-3,2 (m, 3H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 5H), 7,6 (s, 1H), 11,6 (s a, 2H). MS (ES) MH^+ : 564,5 para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +163$ (c = 0,1; MeOH).

30 Ejemplo 12

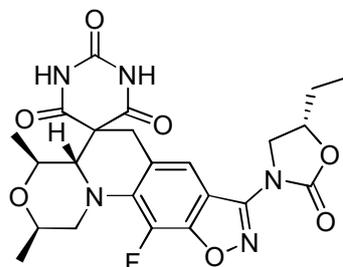
(2R,4S,4aS)-8-(5,5-Dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahydro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



5 El **Ejemplo 12** se preparó a partir del **Intermedio 29**. El compuesto del título se obtuvo como parte de una mezcla racémica. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5 (s, 6H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,65-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9-3,95 (m, 3H), 4,1 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 502,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₇.

Ejemplo 13

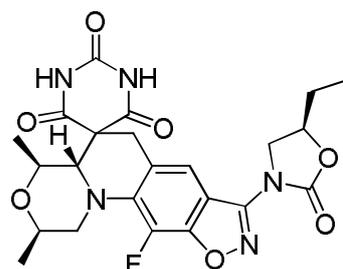
10 (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-[(5*S*)-5-Etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'-(1'*H*,3'*H*)-triona



15 El **Ejemplo 13** se preparó a partir del **Intermedio 31**. Para la reacción, se utilizó un 100 % de ácido acético con calentamiento durante 3 horas a 90 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,0 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,8 (c, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,8 (c, 1H), 7,8 (s, H), 11,5 (s, H), 11,8 (s, H).

Ejemplo 14

20 (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-[(5*R*)-5-Etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'-(1'*H*,3'*H*)-triona

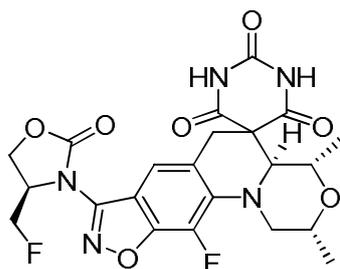


25 El **Ejemplo 14** se preparó a partir del **Intermedio 30**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,0 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,8 (c, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,8 (c, 1H), 7,7 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 502,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₇; [α]_D²⁰ = -177 (c = 1; MeOH).

Ejemplo 15

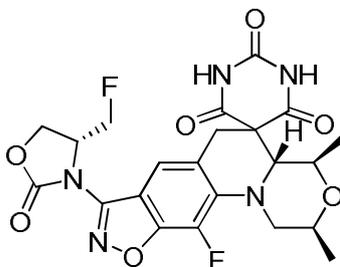
30 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'-(1'*H*,3'*H*)-triona

35



5 El **Ejemplo 15** se preparó a partir del **Intermedio 35**. El compuesto del título se obtuvo como el primer componente eluido de la purificación por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,65-3,7 (m, 1H), 3,75-3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,0 (s a, 2H). MS (ES) MH^+ : 506,5 para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_D^{20} = -74,4$ ($c = 1,12$; MeOH), $t_R = 14,08$ min.

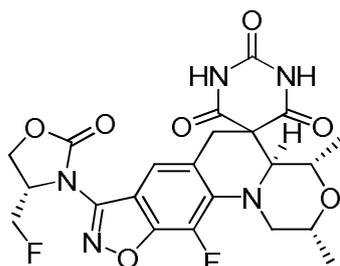
10 De la síntesis del **Ejemplo 15**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-8-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolof[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:



15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,65-3,7 (m, 1H), 3,75-3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,0 (s a, 2H). MS (ES) MH^+ : 506,5 para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_D^{20} = +210$ ($c = 1,08$; MeOH); $t_R = 14,78$ min.

20 **Ejemplo 16**

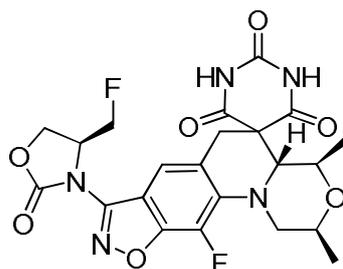
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-[(4*S*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolof[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



25 El **Ejemplo 16** se preparó a partir del **Intermedio 36**. El compuesto del título se obtuvo como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,65-3,7 (m, 1H), 3,75-3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 506,5 para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_D^{20} = -38,6$ ($c = 1,08$; MeOH), $t_R = 21,50$ min.

30 De la síntesis del **Ejemplo 16**, también se aisló, como el primer componente eluido de la purificación por HPLC, (2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-8-[(4*S*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolof[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:

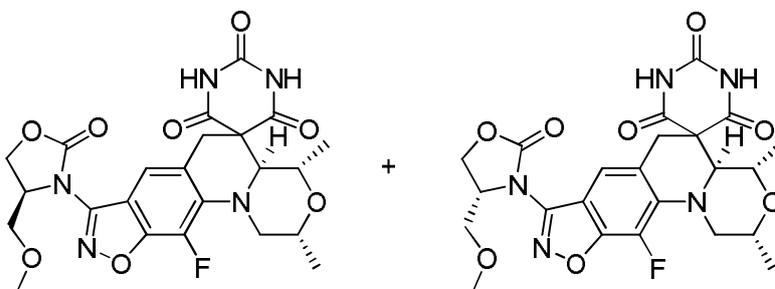
35



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,65-3,7 (m, 1H), 3,75-38 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 506,5 para C₂₂H₂₁F₂N₅O₇; [α]_D²⁰ = +64,9 (c = 1,07; MeOH); t_R = 17,62 min.

Ejemplos 17 y 18

10 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-[(4S)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona y (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-[(4R)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona

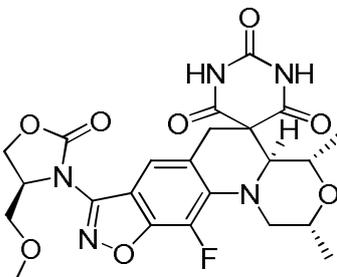


15 El material de partida fue una mezcla del **Intermedio 37** y el **Intermedio 38**. La reacción del material de partida de acuerdo con el procedimiento indicado proporcionó los dos diastereómeros expuestos anteriormente, junto con el enantiómero correspondiente de cada diastereómero. Los dos diastereómeros se separaron mediante HPLC. Cada diastereómero se obtuvo junto con su enantiómero correspondiente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,5-3,55 (m, 1H), 3,65-3,7 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,45-4,5 (m, 1H), 4,6-4,65 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H). MS (ES) MH⁺: 518,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

20 Los diastereómeros de la mezcla de los **Ejemplos 17 y 18** se separaron utilizando cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA con un 20 % de metanol y un 80 % de CO₂ como fase móvil). Se separaron cuatro componentes.

25 **Ejemplo 17**

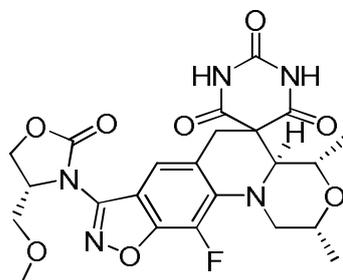
30 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-[(4S)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



35 El compuesto del título se obtuvo como el primer componente eluido de la purificación por HPLC. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 11,5 (s a, 2H). Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -128; MS (ES) MH⁺: 518 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

Ejemplo 18

(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-[(4R)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



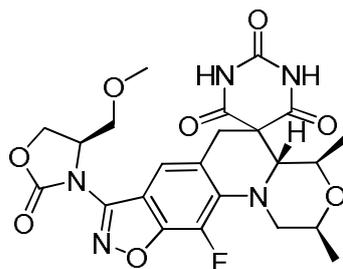
5

El compuesto del título se obtuvo como el cuarto componente eluido de la purificación por HPLC. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 3H), 3,7-3,9 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 11,5 (s a, 2H). Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -189; MS (ES) MH⁺: 518 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

10

De la síntesis de los **Ejemplos 17 y 18**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2S,4R,4aR)-11-fluoro-8-[(4R)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona:

15

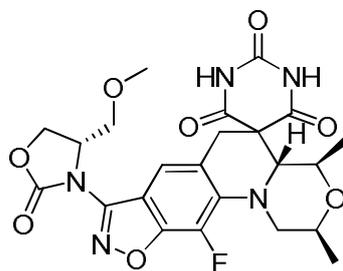


¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,88 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 3H), 3,7-3,9 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,55 (s a, 2H). Rotación óptica: [α]_D²⁰ = +135; MS (ES) MH⁺: 518 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

20

De la síntesis de los **Ejemplos 17 y 18**, también se aisló, como el tercer componente eluido de la purificación por HPLC, (2S,4R,4aR)-11-fluoro-8-[(4S)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona:

25



¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 2,1 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 3H), 3,7-3,9 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 11,6 (s a, 2H). Rotación óptica: [α]_D²⁰ = +208; MS (ES) MH⁺: 518 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

30

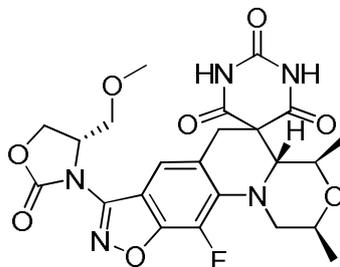
Síntesis alternativa del Ejemplo 17:

Se calentó una solución agitada del **Intermedio 40** (0,67 g, 1,5 mmol) y ácido barbitúrico (0,21 g, 1,6 mmol) en ácido acético (10 ml) hasta 95 °C durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió agua (5 ml) para que precipitara un sólido, el cual se aisló y se cromatografió mediante HPLC quiral [Chiralpak IC (250 X 4,6) mm; hexano:etanol (80:20); 1,0 ml/min] para separar el compuesto del título como el segundo compuesto eluido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,85-3,9 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,45-4,5 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,65

35

(s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 518,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₈; [α]_D²⁰ = -93,8 (c = 1,14; MeOH), t_R = 20,7 min.

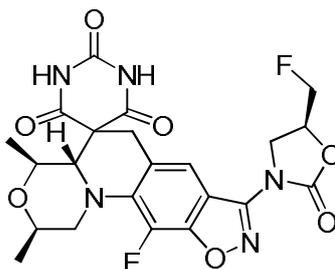
5 De la síntesis del **Ejemplo 17 (Síntesis alternativa)**, también se aisló, como el primer componente eluido de la purificación por HPLC, (2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-8-[(4*S*)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazol[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona:



10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,85-3,9 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,45-4,5 (m, 1H), 4,6-4,65 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 518,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₈; [α]_D²⁰ = +159,4 (c = 1,04; MeOH), t_R = 17,8 min.

Ejemplo 19

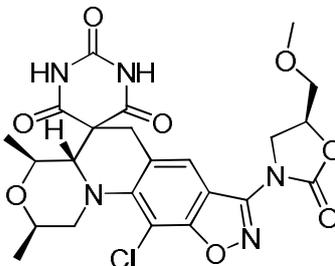
15 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-((*S*)-5-(fluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazol[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



20 El **Ejemplo 19** se preparó a partir del **Intermedio 44**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA, un 80 % de CO₂, un 20 % de isopropanol) utilizada para aislar el componente eluido principal. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,1 (d, 3 H) 2,8 - 3,2 (m, 2 H) 3,6 - 4,0 (m, 5 H) 4,0 - 4,3 (m, 2 H) 4,6 - 5,2 (m, 3 H) 7,75 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 506 para C₂₂H₂₁F₂N₅O₇.

Ejemplo 20

30 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Cloro-8-[(5*S*)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazol[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona

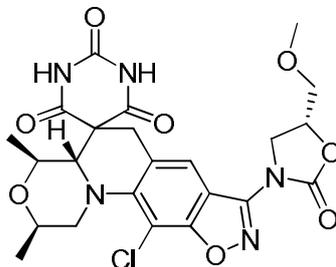


35 El **Ejemplo 20** se preparó a partir del **Intermedio 53**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de un 20-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H), 1,2 (d, 3 H), 2,8 - 3,2 (m, 2 H), 3,3 (d, 6H), 3,5 - 3,75 (m, 3 H), 3,75 - 4,1 (m, 3 H), 4,2 (t, 1 H), 4,5 (d, 1 H) 4,8 - 5,3 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 11,4 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H). MS (ES) MH⁺: 534 para C₂₃H₂₄ClN₅O₈.

Ejemplo 21

(2R,4S,4aS)-11-Cloro-8-[(5R)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazol[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona

5



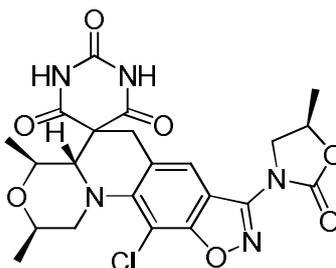
El material de partida fue el **Intermedio 54**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de un 20-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H), 1,2 (d, 3 H), 2,9 - 3,2 (m, 2 H), 3,2 - 3,45 (m, 6H), 3,5 - 3,75 (m, 3H), 3,8 - 4,1 (m, 3 H), 4,15 (t, 1 H), 4,35 - 4,6 (m, 1 H), 4,85 - 5,1 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 534 para C₂₃H₂₄ClN₅O₈.

10

Ejemplo 22

((2R,4S,4aS)-11-Cloro-2,4-dimetil-8-((R)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazol[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona

15



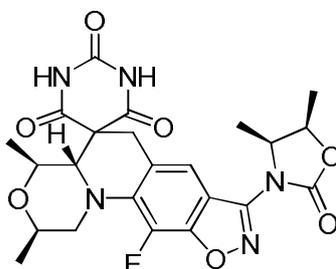
El **Ejemplo 22** se preparó a partir del **Intermedio 55**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA, un 60 % de CO₂, un 40 % de MeOH). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,2 (d, 3 H) 1,45 (d, 3 H) 2,9 - 3,1 (m, 2 H) 3,6 - 3,8 (m, 3 H) 3,9 - 4,05 (m, 2 H) 4,2 (dd, 1 H) 4,5 (d, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 504 para C₂₂H₂₂ClN₅O₇.

20

Ejemplo 23

(2R,4S,4aS)-8-((4S,5R)-4,5-Dimetil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazol[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona

25



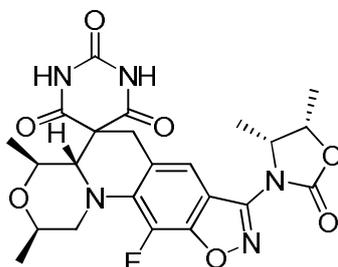
30

El **Ejemplo 23** se preparó a partir del **Intermedio 56**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de un 20-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,15 (d, 3 H), 1,3 (d, 3 H), 1,4 (d, 3 H), 2,9 (d, 1 H), 3,1 (t, 1 H), 3,6 - 3,7 (m, 2 H), 3,7 - 3,8 (m, 1 H), 3,9 (d, 1 H), 4,1 (d, 1 H), 4,5 - 4,6 (m, 1 H), 4,8 - 5,1 (m, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 11,4 (s, 1 H), 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 502 para C₂₃H₂₄FN₅O₇; [α]_D²⁰ = -221(c = 0,1; MeOH).

35

Ejemplo 24

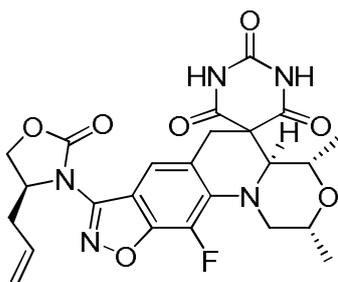
(2R,4S,4aS)-8-((4R,5S)-4,5-Dimetil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolof4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



5 El **Ejemplo 24** se preparó a partir del **Intermedio 57**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de un 20-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,35 (d, 3 H), 1,33 (d, 3 H), 2,8 -3,0 (m, 1 H), 3,1 (t, 1 H), 3,5 - 3,7 (m, 2 H), 3,7 - 3,9 (m, 1 H), 3,9 (d, 1 H), 4,1 (d, 1 H), 4,6 (m, 1 H), 5,0 (m, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 11,5 (s, 1 H), 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 502 para C₂₃H₂₄FN₅O₇; [α]_D²⁰ = -117(c = 0,1; MeOH).

Ejemplo 25

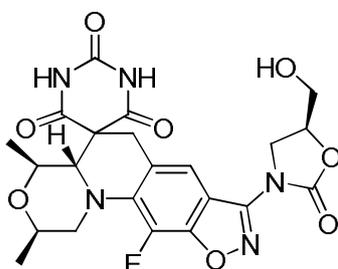
15 (2R,4S,4aS)-8-((S)-4-Alil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolof4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



20 El **Ejemplo 25** se preparó a partir del **Intermedio 61**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de un 20-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,7 - 1,0 (m, 3 H), 1,1 (d, 3 H), 2,55 - 2,65 (m, 2 H), 2,7 (d, 1 H), 2,8 - 3,0 (m, 2 H), 3,1 (t, 1 H), 3,5 - 3,7 (m, 2 H), 3,7 - 3,9 (m, 1 H), 4,1 (d, 1 H), 4,6 - 4,7 (m, 2 H), 5,0 - 5,3 (m, 2 H), 5,7 -5,85 (m, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 11,4 (s, 1 H), 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 514 para C₂₄H₂₄FN₅O₇.

Ejemplo 26

(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-((S)-5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolof4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona

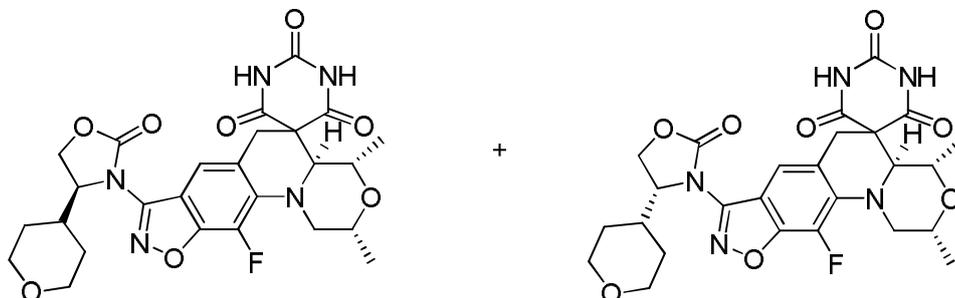


30 El **Ejemplo 26** se preparó a partir del **Intermedio 43**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA, un 70 % de CO₂, un 30 % de MeOH) utilizada para aislar el componente eluido principal. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,1 (d, 3 H) 2,9 (d, 1 H) 3,0 - 3,2 (m, 1 H) 3,5 - 3,8 (m, 5 H) 3,85 - 4,0 (m, 2 H) 4,0 - 4,2 (m, 2 H) 4,75 - 4,9 (m, 1 H) 5,2 (t, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) 11,75 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 504 para C₂₂H₂₂FN₅O₈.

Ejemplos 27 y 28

((2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4R-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona y (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-[(4S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona

5



El **Ejemplo 27** y el **Ejemplo 28** se prepararon a partir del **Intermedio 65**. Los compuestos del título se separaron mediante una purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de un 20-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA). Se aislaron los diastereómeros correspondientes a los compuestos del título, pero no se determinaron las configuraciones para cada uno de los anillos de oxazolidinona.

El **Ejemplo 27** fue el primer diastereómero eluido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,2 - 1,5 (m, 4H), 2,9 (d, 1 H), 3,0 - 3,3 (m, 4 H), 3,6 - 3,7 (m, 4H), 3,7 - 4,0 (m, 3 H), 4,1 (d, 1 H), 4,4 - 4,7 (m, 2 H), 7,6 (s, 1 H), 11,5 (s, 1 H), 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 558 para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_8$.

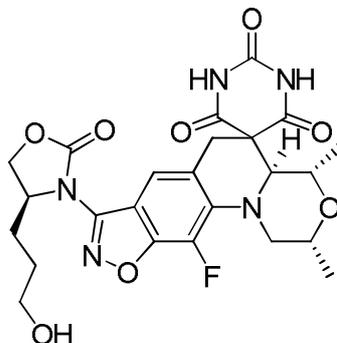
El **Ejemplo 28** fue el segundo diastereómero eluido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3 H) 1,15 (d, 3 H) 1,2 - 1,5 (m, 4 H) 2,2 - 2,4 (m, 1 H) 2,9 (d, 1 H) 3,0 - 3,3 (m, 3 H) 3,5 - 3,7 (m, 2 H) 3,7 - 4,0 (m, 4 H) 4,1 (d, 1 H) 4,4 - 4,7 (m, 3 H) 7,6 (s, 1 H) 11,45 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 558 para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_8$.

20

Ejemplo 29

(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-((S)-4-(3-hidroxiopropil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona

25

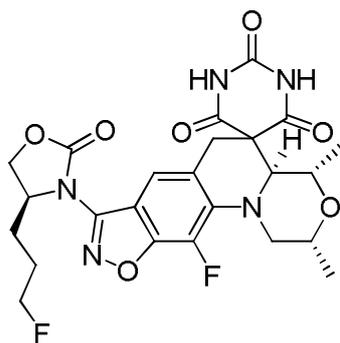


El **Ejemplo 29** se preparó a partir del **Intermedio 69**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA) utilizada para aislar el componente eluido principal. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3 H) 1,1 (d, 3 H) 1,3 - 1,5 (m, 2 H) 1,7 - 2,0 (m, 2 H) 2,9 (d, 1 H) 3,0 - 3,2 (m, 1 H) 3,3 - 3,45 (m, 2 H) 3,6 - 3,85 (m, 3 H) 3,9 - 4,15 (m, 2 H) 4,3 - 4,7 (m, 4 H) 7,6 (s, 1 H) 11,45 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 532 para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_8$.

Ejemplo 30

35

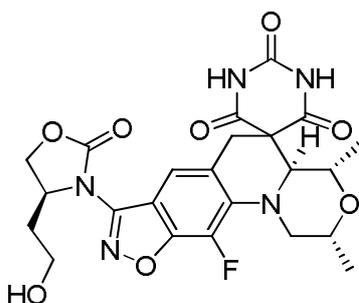
(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-((S)-4-(3-fluoropropil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



- 5 El material de partida fue el **Intermedio 70**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA) utilizada para aislar el componente eluido principal. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,15 (d, 3 H) 1,5 - 2,05 (m, 4 H) 2,9 (d, 1 H) 3,05 - 3,2 (m, 1 H) 3,6 - 4,2 (m, 5 H) 4,3 - 4,7 (m, 5 H) 7,6 (s, 1 H) 11,5 (s, 1 H) 11,7 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 534 para C₂₄H₂₅F₂N₅O₇.

Ejemplo 31

- 10 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-((*S*)-4-(2-hidroxiethyl)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolof[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



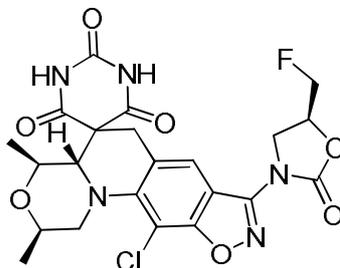
- 15 El **Ejemplo 31** se preparó a partir del **Intermedio 74**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H), 1,2 (d, 3 H), 1,8 - 1,9 (m, 1 H), 2,1 - 2,3 (m, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 3,1 - 3,2 (m, 1 H), 3,5 - 3,6 (m, 2 H), 3,6 - 3,7 (m, 2 H), 3,8 - 3,9 (m, 1 H), 4,0 (d, 1 H), 4,1 (d, 1 H), 4,5 (c, 1 H), 4,6 - 4,8 (m, 3 H), 7,7 (s, 1 H), 11,5, (s a, 2 H). MS (ES) MH⁺: 518,5 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

20

Ejemplo 32

25 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Cloro-8-((*S*)-5-(fluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolof[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona

25

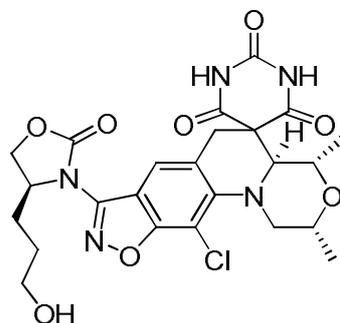


- 30 El **Ejemplo 32** se preparó a partir del **Intermedio 77**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA, un 70 % de CO₂, un 30 % de EtOH) utilizada para aislar el componente eluido principal. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,3 (d, 3 H) 2,9 - 3,1 (m, 2 H) 3,6 - 3,7 (m, 2 H) 3,8 - 4,0 (m, 3 H) 4,25 (t, 1 H) 4,45 - 4,9 (m, 3 H) 5,0 - 5,2 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 11,5 (s, 1 H) 11,7 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 522 para C₂₂H₂₂ClFN₅O₇.

Ejemplo 33

35

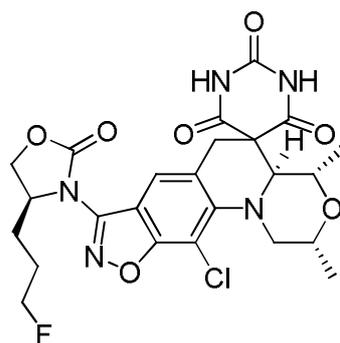
(2R,4S,4aS)-11-Cloro-8-((S)-4-(3-hidroxiopropil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolof4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



5 El **Ejemplo 33** se preparó a partir del **Intermedio 79**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA, un 70 % de CO₂, un 30 % de MeOH) utilizada para aislar el componente eluido principal. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,15 (d, 3 H) 1,5 - 2,05 (m, 4 H) 2,9 (d, 1 H) 3,05 - 3,2 (m, 1 H) 3,6 - 4,2 (m, 5 H) 4,3 - 4,7 (m, 5 H) 7,6 (s, 1 H) 11,5 (s, 1 H) 11,7 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 534 para C₂₄H₂₅F₂N₅O₇.

Ejemplo 34

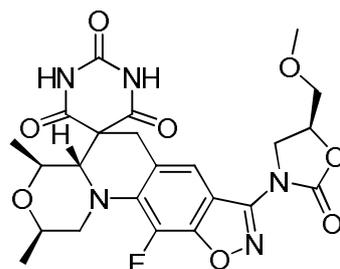
15 (2R,4S,4aS)-11-Cloro-8-((S)-4-(3-fluoropropil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolof4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



20 El **Ejemplo 34** se preparó a partir del **Intermedio 80**. El compuesto del título se obtuvo como el componente eluido principal de la cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA, un 60 % de CO₂, un 40 % de MeOH) utilizada para aislar el componente eluido principal. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3 H) 1,2 (d, 3 H) 1,5 - 2,0 (m, 4 H) 2,9 - 3,1 (m, 2 H) 3,5 - 3,7 (m, 2 H) 3,9 - 4,05 (m, 2 H) 4,3 - 4,75 (m, 6 H) 7,7 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) 11,75 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 550 para C₂₄H₂₅ClFN₅O₇.

Ejemplo 35

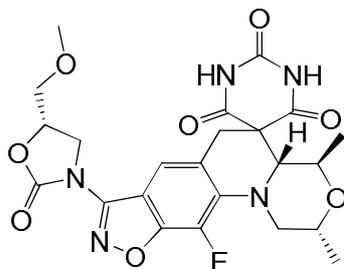
(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-[(5S)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolof4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



30 Se calentaron el **Intermedio 81** (445 mg, 0,99 mmol) y pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (126 mg, 0,99 mmol) en una mezcla de ácido acético (8 ml) y agua (2 ml) a 110 °C durante 2 h. Se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía de fluido supercrítico (columna (S,S) Whelk-O1 con un 25 % de una mezcla 85:15 de acetonitrilo y metanol, y un 75 % de CO₂ como fase móvil) para obtener (2R,4S,4aS)-11-fluoro-8-((S)-5-(metoximetil)-

2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona (368 mg, 72,1 %) como un sólido como el primer compuesto eluido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,0 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,4 (d, 3H), 3,1 (d, 1H), 3,-4,3 (m, 7H), 4,5-4,8 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 11,5 (s a, 1H), 11,7 (s a, 1H). MS (ES) MH⁺: 518 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

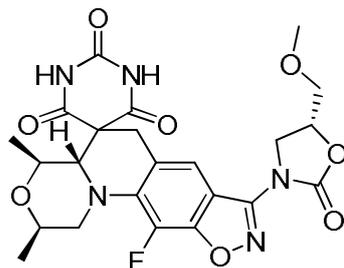
5 De la síntesis del **Ejemplo 35**, también se aisló, como el segundo componente eluido de la purificación por HPLC, (2*R*,4*R*,4a*R*)-11-fluoro-8-[(5*S*)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (27 mg):



10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 3,1 (d, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,5-4,3 (m, 10H), 4,8-5,1 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 11,4 (s, 1 H), 11,7 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 518 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

15 **Ejemplo 36**

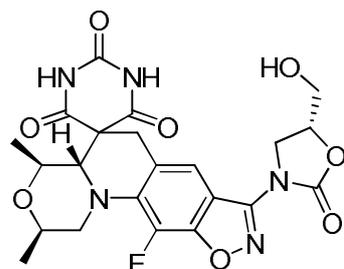
(2*R*,4*S*,4a*S*)-11-Fluoro-8-[(5*R*)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



20 Se calentó una mezcla del **Intermedio 82** (487 mg, 1,08 mmol) y pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (138 mg, 1,08 mmol) en ácido acético (8 ml) y agua (2 ml) a 110 °C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA con un 40 % de isopropanol y un 60 % de CO₂ como fase móvil) para obtener el compuesto del título (408 mg, 73,1 %) como un sólido como el primer componente eluido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9-3,2 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,6-4,2 (m, 9 H), 4,9-5,1 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 518 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

30 **Ejemplo 37**

(2*R*,4*S*,4a*S*)-11-Fluoro-8-[(5*R*)-5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



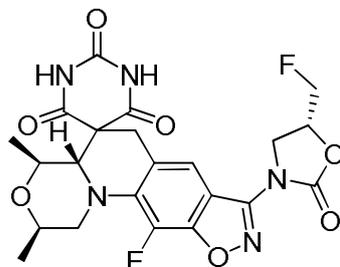
35 A una solución del **Intermedio 87** (0,10 g, 0,22 mmol) en ácido acético (5 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,04 g, 0,3 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (2 ml) al residuo y se filtró. El residuo se sometió a HPLC preparativa utilizando un procedimiento con acetato de amonio para obtener el compuesto del título puro. Rendimiento: 0,03 g (26 %) ¹H RMN (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,58-3,78 (m, 5H), 3,89-3,94 (m, 2H), 4,08-4,14 (m, 2H), 4,86-4,87 (m, 1H), 5,26 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,81 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 504,3 para C₂₂H₂₂FN₅O₈.

Ejemplo 38

5

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-[(5*R*)-5-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



10

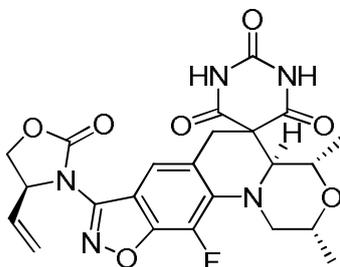
A una solución del **Intermedio 84** (0,05 g, 0,11 mmol) en ácido acético (2 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,02 g, 0,11 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (2 ml) al residuo y se filtró. El compuesto del título se obtuvo después de la purificación mediante HPLC preparativa utilizando un procedimiento con acetato de amonio y acetonitrilo. Rendimiento: 0,02 g (34 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,62-3,71 (m, 2H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 5,09-5,12 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 506,5 para C₂₂H₂₁F₂N₅O₇

15

Ejemplo 39

20

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((*S*)-2-oxo-4-viniloxazolidin-3-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



25

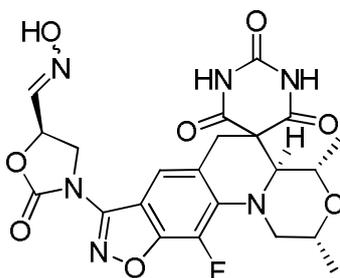
A una solución agitada del **Intermedio 88** (0,15 g, 0,34 mmol) en ácido acético (5 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,05 g, 0,38 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo resultante se disolvió en metanol (0,5 ml), se le añadió agua (3 ml) y se filtró, y el residuo se lavó con agua para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 0,05 g (30 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,90 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,94 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,28-4,31 (m, 1H), 4,76 (t, 1H), 5,11 (c, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,90 (dd, 1H), 7,57 (m, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 500,3 para C₂₃H₂₂FN₅O₇.

30

Ejemplo 40

35

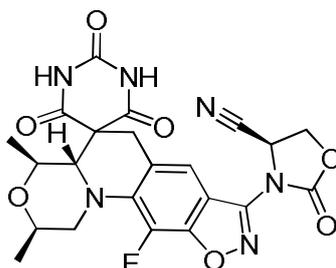
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-[(5*R*)-5-[(hidroxiimino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



A una solución del **Intermedio 89** (0,15 g, 0,3 mmol) en ácido acético (10 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,05 g, 0,4 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (4 ml) al residuo y se filtró. El sólido obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de cloroformo en metanol. Este compuesto se obtuvo como una mezcla indefinida de isómeros *E* y *Z* (con una proporción de 1:2). Rendimiento: 0,06 g (34 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,93 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,65-3,80 (m, 3H), 3,94 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,30-4,32 y 4,47-4,51 (m, 1H), 4,76 y 4,88 (t, 1H), 5,24-5,30 y 5,48-5,55 (m, 1H), 7,10-7,14 y 7,51-7,75 (m, 2H), 11,28 y 11,48 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,85 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 517,3 para C₂₂H₂₁FN₆O₈.

Ejemplo 41

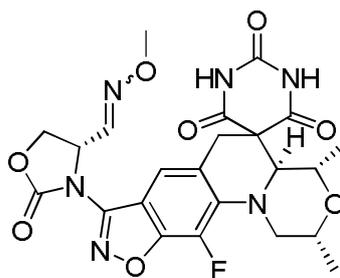
(4S)-3-[(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4a,6'-octahidro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-carbonitrilo



A una solución del **Intermedio 92** (0,08 g, 0,17 mmol) en ácido acético (5 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,03 g, 0,2 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (2 ml) al residuo y se filtró. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa utilizando una mezcla 9:1 de cloroformo y metanol. Rendimiento: 0,03 g (34 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,65-3,82 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 4,82-4,86 (m, 2H), 5,58-5,61 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 499,3 para C₂₂H₁₉FN₆O₇.

Ejemplo 42

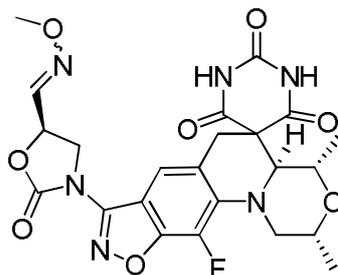
(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-[(4S)-4-[(metoxiimino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahydro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



A una solución del **Intermedio 93** (0,07 g, 0,15 mmol) en ácido acético (5 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,03 g, 0,2 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (2 ml) al residuo y se filtró. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa utilizando una mezcla 9:1 de cloroformo y metanol. Este compuesto se obtuvo como una mezcla indefinida de isómeros *E* y *Z* (con una proporción de ~1: 0,65). Rendimiento: 0,03 g (30 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,93 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,65-3,80 (m, 3H), 3,74 y 3,85 (s, 3H), 3,94 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,30-4,32 y 4,47-4,51 (m, 1H), 4,76 y 4,88 (t, 1H), 5,24-5,30 y 5,48-5,55 (m, 1H), 7,27 y 7,68 (d, 1H), 7,63 y 7,74 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,82 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 531,2 para C₂₃H₂₃FN₆O₈.

Ejemplo 43

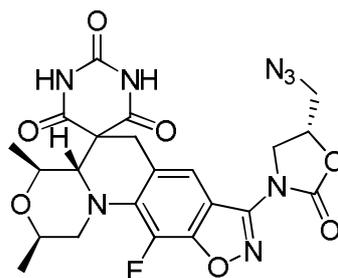
(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-[(5R)-5-[(metoxiimino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahydro-2'H,6H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolo[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



5 A una solución del **Intermedio 94** (0,13 g, 0,28 mmol) en ácido acético (5 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,04 g, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (2 ml) al residuo y se filtró. El sólido obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa utilizando una mezcla 9:1 de cloroformo y metanol. Este compuesto se obtuvo como una mezcla indefinida de isómeros *E* y *Z* (con una proporción de ~3:1). Rendimiento: 0,03 g (20 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,94 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,62-3,67 (m, 2H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 4H), 4,10-4,16 (m, 2H), 4,29-4,39 (m, 1H), 5,37-5,42 y 5,73-5,75 (m, 1H), 7,30 y 7,73 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 531,2 para C₂₃H₂₃FN₆O₈.

Ejemplo de referencia 44

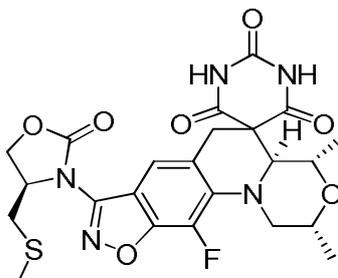
15 (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-[(5*R*)-5-(Azidometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazol[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



20 A una solución del **Intermedio 96** (0,12 g, 0,25 mmol) en ácido acético (3 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,03 g, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (2 ml) al residuo y se filtró. El residuo se sometió a HPLC preparativa utilizando un procedimiento con ácido fórmico/acetonitrilo para obtener el compuesto del título puro. Rendimiento: 0,03 g (22 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,14 (t, 1H), 3,63-3,70 (m, 2H), 3,74-3,86 (m, 4H), 3,93 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,18 (t, 1H), 5,00-5,06 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,81 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 529,3 para C₂₂H₂₁FN₆O₇.

Ejemplo 45

30 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((*R*)-4-((metiltio)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazol[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



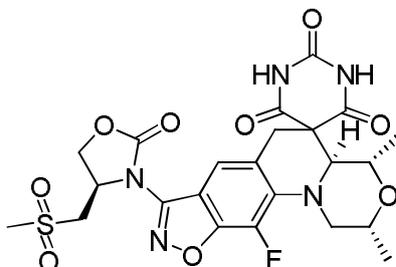
35 A una solución del **Intermedio 101** (0,20 g, 0,43 mmol) en ácido acético (10 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,066 g, 0,51 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (2 ml) al residuo y se filtró. El sólido obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa utilizando un procedimiento con acetato de amonio/acetonitrilo. Rendimiento: 0,05 g (22 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,01-3,07 (m, 2H), 3,10 (t,

1H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 11,82 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 534,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₇S.

Ejemplo 46

5

(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((R)-4-((metilsulfonil)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



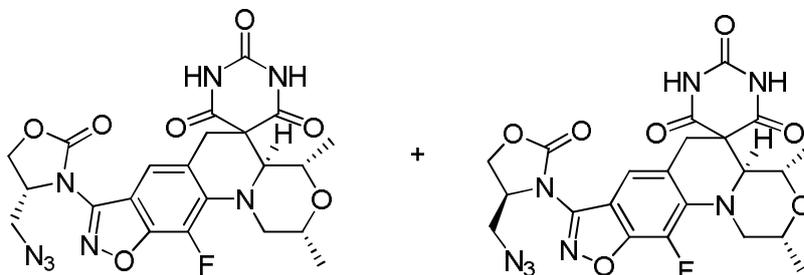
10

El **Ejemplo 46** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Ejemplo 45** utilizando el **Intermedio 102** (0,20 g, 0,40 mmol). Rendimiento: 0,06 (26 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,09-3,14 (m, 4H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,91-3,95 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 4,64 (dd, 1H), 4,78 (t, 1H), 5,07-5,08 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 566,2 para C₂₃H₂₄FN₅O₉S; [α]_D²⁰ = -105,76 (c = 1,00; MeOH).

15

Ejemplo 47 y Ejemplo 48

20 (2R,4S,4aS)-8-((R)-4-(Azidometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona y (2R,4S,4aS)-8-((S)-4-(azidometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



25

A una solución del **Intermedio 109** (0,25 g, 0,54 mmol) en ácido acético (10 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,07 g, 0,54 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (2 ml) al residuo y se filtró. El sólido obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de cloroformo en metanol. Rendimiento: 0,25 g (86 %).

30

El análisis por HPLC quiral [chiralcel OD-H (250 x 4,6) mm, 5 μm; fase móvil 'A': hexano; fase móvil 'B': etanol (50:50)] indicó la presencia de una proporción 1:1 de dos isómeros, que se separaron mediante HPLC quiral [columna: chiralcel OD-H; fase móvil: hexano : etanol (50:50)].

35

El **Ejemplo 47** fue el primer diastereómero eluido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,64-3,81 (m, 4H), 3,94 (d, 1H), 4,09-4,15 (m, 2H), 4,37-4,43 (m, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,76-4,79 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). t_R = 8,21 min. Rendimiento: 0,04 g. MS (ES) MH⁺: 529,3 para C₂₂H₂₁FN₈O₇.

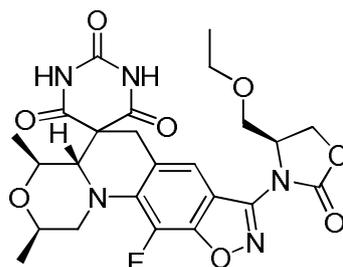
40

El **Ejemplo 48** fue el segundo diastereómero eluido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,63-3,79 (m, 4H), 3,94 (d, 1H), 4,09-4,16 (m, 2H), 4,39-4,41 (m, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,74-4,76 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). t_R = 11,40 min. Rendimiento: 0,03 g. MS (ES) MH⁺: 529,3 para C₂₂H₂₁FN₈O₇.

Ejemplo 49

45

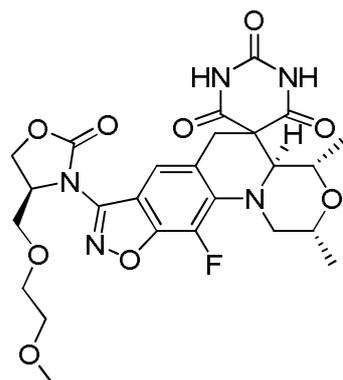
(2R,4S,4aS)-8-[(4S)-4-(Etoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-11-fluoro-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazol[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



A una solución del **Intermedio 113** (0,20 g, 0,43 mmol) en ácido acético (4 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,06 g, 0,43 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa utilizando un procedimiento con acetato de amonio/acetronitrilo. El sólido blanquecino obtenido de este modo se agitó en agua (1 ml) durante 10 minutos, se filtró y se secó. Rendimiento: 0,08 g (35 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,03 (t, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,40-3,44 (m, 2H), 3,56-3,68 (m, 3H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,93 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,62-4,70 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,81 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 532,4 para C₂₄H₂₆FN₅O₈.

Ejemplo 50

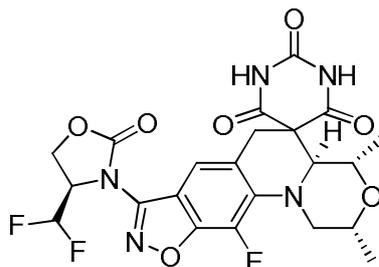
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-((4*S*)-4-[(2-metoxietoxi)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona



El **Ejemplo 50** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Ejemplo 49** utilizando el **Intermedio 117** (0,15 g, con un 37 % de producto). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC prep. de fase inversa utilizando un procedimiento con acetato de amonio/metanol. Rendimiento: 0,01 g. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,50-3,52 (m, 2H), 3,60-3,68 (m, 3H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 4,64-4,68 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 11,60 (s a, 2H). MS (ES) MH⁺: 562,4 para C₂₂H₂₈FN₅O₉.

Ejemplo 51

(2*R*,4*S*,4*aS*)-8-((*R*)-4-(Difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona

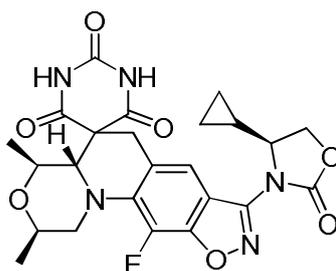


Se calentó una mezcla del **Intermedio 123** (90 mg, 0,13 mmol) y 17 mg de ácido barbitúrico (17 mg, 0,13 mmol) en 2-propanol (5 ml) a 90 °C durante 16 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (5 ml) durante 10 minutos y se filtró. El análisis del residuo sólido aislado indicó la presencia de una mezcla de

dos diastereómeros. El sólido se suspendió en metanol (5 ml) y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 horas. Se añadió agua (10 ml) y el sólido se separó por filtración y se secó al vacío. El sólido obtenido de este modo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente de acetato de amonio acuoso/acetonitrilo. Rendimiento: 70 mg (60 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,73 (t, 1H), 5,04-5,10 (m, 1H), 6,59 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -130,45 (d), -133,57 (d), -158,12 (s). MS (ES) MH⁺: 524,4 para C₂₂H₂₀F₃N₅O₇.

Ejemplo 52

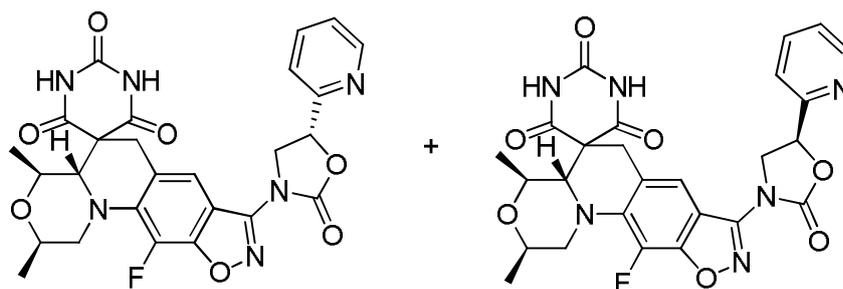
(2R,4S,4aS)-8-((S)-4-Ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



Se calentó una mezcla del **Intermedio 128** (1,0 g, 2,48 mmol) y ácido barbitúrico (0,04 g, 0,29 mmol) en 2-propanol (2 ml) a 130 °C en un horno de microondas durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (5 ml) durante 10 min y se filtró. Esto se suspendió en metanol (2 ml), se le añadió agua (5 ml) y se filtró. Rendimiento: 1,0 g (79 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,28-0,30 (m, 1H), 0,42-0,44 (m, 1H), 0,52-0,57 (m, 2H), 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,94 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,62-3,69 (m, 2H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,19-4,21 (m, 1H), 4,23-4,28 (m, 1H), 4,66 (t, 2H), 7,53 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 514,4 para C₂₄H₂₄FN₅O₇.

Ejemplos 53 y 54

(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((R)-2-oxo-5-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona y (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-((S)-2-oxo-5-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



Se calentó una mezcla del **Intermedio 133** (1,0 g, 2,27 mmol) y ácido barbitúrico (0,32 g, 2,50 mmol) en 2-propanol (10 ml) a 130 °C en un horno de microondas durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (5 ml) durante 10 minutos y se filtró. El residuo se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de metanol y cloroformo. Rendimiento: 1,0 g (80 %). El análisis por HPLC quiral [columna: Chiralpak IC (250 x 4,6) mm; fase móvil: hexano : etanol (25:75)] indicó la presencia de un 45 % + un 6 % + un 5 % + un 42 % de los isómeros. Los dos isómeros principales se separaron mediante HPLC quiral [columna: Chiralpak IC; fase móvil: hexano:etanol (25:75)].

El **Ejemplo 53** fue el primer diastereómero eluido. *t*_R = 8,98 min. [α]_D²⁵ = -197,07 (c = 0,123; dimetilformamida). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,63-3,70 (m, 2H), 3,76-3,81 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,54 (t, 1H), 5,95 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,91 (dt, 1H), 8,65 (d, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,80 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -158,1 (s). Rendimiento: 0,25 g. MS (ES) MH⁺: 551,4 para C₂₆H₂₃FN₆O₇.

El **Ejemplo 54** fue el segundo diastereómero eluido. *t*_R = 17,50 min. [α]_D²⁵ = -109,13 (c = 0,103; dimetilformamida). ¹H

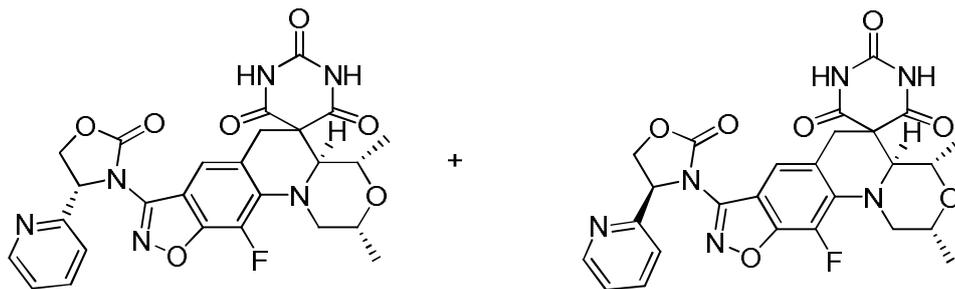
RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,88 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,62-3,69 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,52 (t, 1H), 5,95 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,91 (dt, 1H), 8,64 (d, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,80 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158,1 (s). Rendimiento: 0,22 g. MS (ES) MH^+ : 551,4 para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_7$

5

Ejemplos 55 y 56

(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((R)-2-oxo-4-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona y (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-((S)-2-oxo-4-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona

10



15 Se calentó una mezcla del **Intermedio 138** (1,0 g, 2,27 mmol) y ácido barbitúrico (0,32 g, 2,50 mmol) en 2-propanol (10 ml) a 130 °C en un horno de microondas durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (5 ml) durante 10 min y se filtró. El residuo se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de metanol y cloroformo. Rendimiento: 0,95 g (90 %). El análisis por HPLC quiral [columna: Chiralpak IC (250 x 4,6) mm; fase móvil: hexano:etanol (25:75)] indicó la presencia de un 45 % + un 6 % + un 5 % + un 42 % de los isómeros. Los dos isómeros principales se separaron mediante HPLC quiral [columna: Chiralpak IC; fase móvil: hexano : etanol (25:75)].

20

El **Ejemplo 55** fue el primer diastereómero eluido. $t_R = 10,22$ min. $[\alpha]_D^{25} = -339,4$ (c = 0,10; dimetilformamida). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,88 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,09 (t, 1H), 3,60-3,67 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,35-4,43 (m, 1H), 4,94 (t, 1H), 5,72 (dd, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (dt, 1H), 8,54 (d, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158,3 (s). Rendimiento: 0,20 g. MS (ES) MH^+ : 551,4 para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_7$.

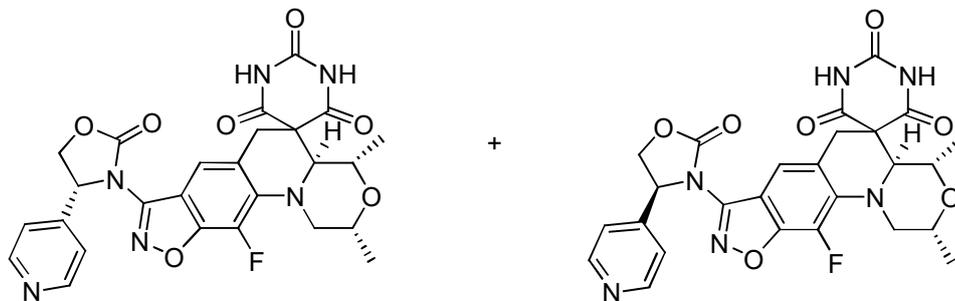
25

El **Ejemplo 56** fue el segundo diastereómero eluido. $t_R = 6,67$ min. $[\alpha]_D^{25} = -109,13$ (c = 0,112; dimetilformamida). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,89 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,08 (t, 1H), 3,64-3,67 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 4,94 (t, 1H), 5,70 (dd, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (dt, 1H), 8,52 (d, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158,2 (s). Rendimiento: 0,22 g. MS (ES) MH^+ : 551,4 para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_7$.

30

Ejemplos 57 y 58 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((R)-2-oxo-4-(piridin-4-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona y (2R,4S,4aS)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-((S)-2-oxo-4-(piridin-4-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona

35



40

Se calentó una mezcla del **Intermedio 143** (0,52 g, 1,18 mmol) y ácido barbitúrico (0,17 g, 1,3 mmol) en 2-propanol (5 ml) a 130 °C en un horno de microondas durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (5 ml) durante 10 minutos y se filtró. El residuo se purificó en un instrumento Combi-Flash utilizando un gradiente de metanol y cloroformo. Rendimiento: 0,63 g (97 %). El análisis por HPLC quiral [columna: Chiralpak IC (250 x 4,6) mm; fase móvil: hexano : etanol (50:50)] indicó la presencia de un 41 % + un 5 % + un 5 % + un 49 % de los isómeros. Los dos isómeros principales se separaron mediante HPLC quiral [columna: Chiralpak IC; fase móvil: hexano : etanol (50:50)].

45

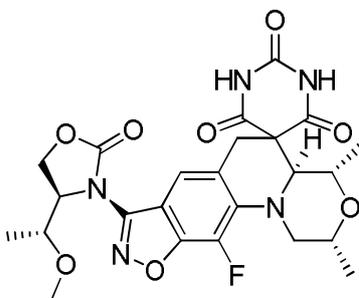
un 44 % de los isómeros. Los dos isómeros principales se separaron mediante HPLC quiral [columna: Chiralpak IC; fase móvil: hexano : etanol (25:75) con un 0,1 % de dietilamina]. La ^1H RMN de los compuestos finales sugiere que las muestras contienen una impureza de dietilamina.

5 El **Ejemplo 57** fue el primer diastereómero eluido. $t_R = 7,61$ min. $[\alpha]_D^{25} = -130,1$ ($c = 0,10$; dimetilformamida). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,88 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,94 (d, 1H), 3,09 (t, 1H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,98 (t, 1H), 5,69 (dd, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,57 (dd, 2H). Nota: los picos correspondientes a los protones NH no se observaron. Rendimiento: 0,81 g. MS (ES) MH^+ : 551,4 para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_7$.

10 El **Ejemplo 58** fue el segundo diastereómero eluido. $t_R = 15,38$ min. $[\alpha]_D^{25} = -73,39$ ($c = 0,112$; dimetilformamida). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,89 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,08 (t, 1H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,67-3,69 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,99 (t, 1H), 5,70 (dd, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,55 (dd, 2H). Nota: los picos correspondientes a los protones NH no se observaron. Rendimiento: 0,11 g. MS (ES) MH^+ : 551,4 para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_7$.

Ejemplo 59

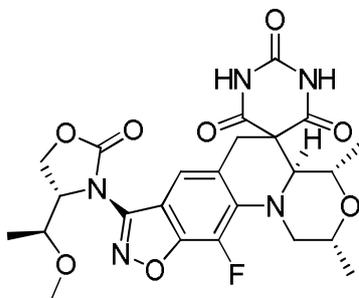
20 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-((R)-4-((R)-1-metoxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolof[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



25 Se calentó una mezcla del **Intermedio 149** (0,25 g, 0,59 mmol) y ácido barbitúrico (0,08 g, 0,59 mmol) en 2-propanol (9 ml) en un reactor de microondas a 130 °C durante un periodo de 2 h. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (2 ml) durante 10 min y se filtró. Rendimiento: 0,26 g (81 %). El análisis por UPLC indicó la presencia de una mezcla 9:1 de diastereómeros y el isómero mayoritario se separó mediante HPLC quiral utilizando chiralpak IC [hexano:etanol (70:30); $t_R = 8,67$ min] y se caracterizó. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,88 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,76-3,78 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,96-3,99 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,76-4,79 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,82 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -158,11 (s). MS (ES) MH^+ : 532,4 para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_8$.

Ejemplo 60

35 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-((R)-4-((S)-1-metoxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolof[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona

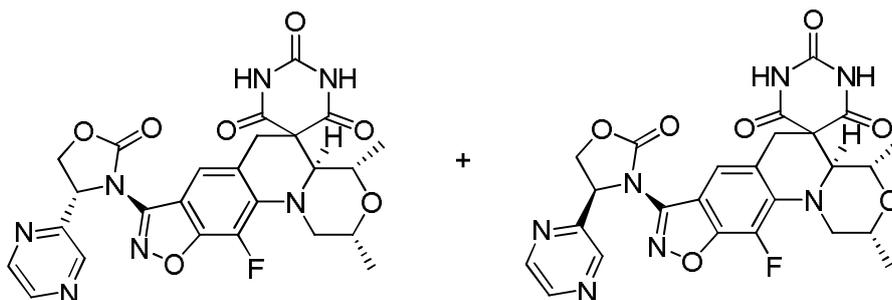


40 Se calentó una mezcla del **Intermedio 156** (0,04 g, 0,1 mmol) y ácido barbitúrico (0,01 g, 0,1 mmol) en 2-propanol (1 ml) en un reactor de microondas a 130 °C durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (0,5 ml) durante 10 minutos y se filtró. Rendimiento: 0,05 g (98 %). El análisis por UPLC indicó la presencia de una mezcla de un 61 % + un 5 % + un 18 % + un 3 % de diastereómeros y el isómero mayoritario (61 %) se separó mediante HPLC quiral utilizando una columna chiralpak IC [hexano:etanol (70:30); $t_R = 8,42$ min] y se caracterizó. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,89 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,63-3,70 (m, 2H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 2H), 4,11 (d, 1H), 4,51-4,26 (m, 3H), 7,65 (s,

1H), 11,44 (s, 1H), 11,78 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -158,17 (s). MS (ES) MH⁺: 532,5 para C₂₄H₂₆FN₅O₈

Ejemplos 61 y 62

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((*R*)-2-oxo-4-(pirazin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolof[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona y (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-((*S*)-2-oxo-4-(pirazin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolof[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



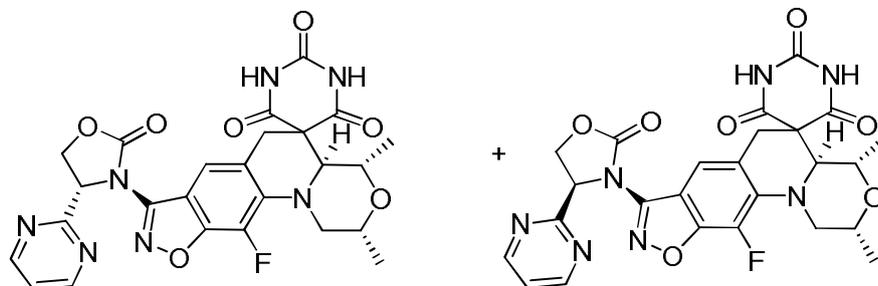
Se calentó una mezcla del **Intermedio 166** (0,12 g, 0,27 mmol) y ácido barbitúrico (0,04 g, 0,27 mmol) en 2-propanol (1,5 ml) a 130 °C en un horno de microondas durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (5 ml) durante 10 min y se filtró. Rendimiento: 0,13 g (87 %). El análisis por HPLC quiral [columna: Chiralpak IA (250 x 4,6) mm; fase móvil: hexano : etanol (40:60)] indicó la presencia de un 45 % + un 6 % + un 5 % + un 42 % de los isómeros. Los dos isómeros principales se separaron mediante HPLC quiral [columna: Chiralpak IA; fase móvil: hexano : etanol (40:60)].

El **Ejemplo 61** fue el primer diastereómero eluido. *t_R* = 9,43 min. [α]_D²⁵ = -310,4 (c = 0,2; MeOH). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,09 (t, 1H), 3,62-3,69 (m, 2H), 3,73-3,77 (m, 1H), 3,91 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,94 (t, 1H), 5,80 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,61-8,62 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -158,25 (s). Rendimiento: 0,04 g. MS (ES) MH⁺: 552,5 para C₂₅H₂₂FN₇O₇.

El **Ejemplo 62** fue el segundo diastereómero eluido. *t_R* = 18,04 min. [α]_D²⁵ = -176,0 (c = 0,2; MeOH). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,87 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,08 (t, 1H), 3,60-3,75 (m, 3H), 3,91 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,95 (t, 1H), 5,81 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 11,47 (s a, 1H), 11,81 (s a, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -158,15 (s). Rendimiento: 0,05 g. MS (ES) MH⁺: 552,5 para C₂₅H₂₂FN₇O₇.

Ejemplos 63 y 64

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((*R*)-2-oxo-4-(pirimidin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolof[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona y (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-8-((*S*)-2-oxo-4-(pirimidin-2-il)oxazolidin-3-il)-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolof[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



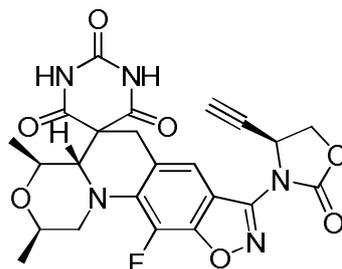
Se calentó una mezcla del **Intermedio 171** (0,12 g, 0,27 mmol) y ácido barbitúrico (0,04 g, 0,27 mmol) en 2-propanol (1,5 ml) a 130 °C en un horno de microondas durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (5 ml) durante 10 minutos y se filtró. Rendimiento: 0,13 g (87 %). El análisis por HPLC quiral [columna: Chiralpak IC (250 x 4,6) mm; fase móvil: hexano : etanol (70:30)] indicó la presencia de un 45 % + un 6 % + un 5 % + un 42 % de los isómeros. Los dos isómeros principales se separaron mediante HPLC quiral [columna: Chiralpak IC; fase móvil: hexano : etanol (70:30)].

El **Ejemplo 63** fue el primer diastereómero eluido. $t_R = 13,09$ min. $[\alpha]_D^{25} = -183,23$ ($c = 0,31$; MeOH). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,89 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,63-3,77 (m, 3H), 3,94 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,47 (dd, 1H), 5,01 (t, 1H), 5,71 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,84 (d, 2H), 11,51 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158,30 (s). MS (ES) MH^+ : 552,5 para $C_{25}H_{22}FN_7O_7$.

El **Ejemplo 64** fue el segundo diastereómero eluido. $t_R = 30,80$ min. $[\alpha]_D^{25} = -112,25$ ($c = 0,38$; MeOH). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,89 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,94 (d, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,64-3,79 (m, 3H), 3,94 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 5,01 (t, 1H), 5,68 (dd, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,82 (d, 2H), 11,46 (s a, 1H), 11,81 (s a, 1H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158,15 (s). MS (ES) MH^+ : 552,5 para $C_{25}H_{22}FN_7O_7$.

Ejemplo 65

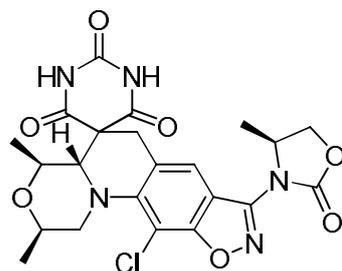
(2R,4S,4aS)-8-((S)-4-Etínil-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



Se calentó una mezcla del **Intermedio 176** (0,08 g, 0,21 mmol) y ácido barbitúrico (0,03 g, 0,21 mmol) en 2-propanol (2 ml) a 130 °C en un horno de microondas durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (5 ml) durante 10 minutos y se filtró. Esto se suspendió en metanol (0,5 ml), se le añadió agua (5 ml) y se filtró. Rendimiento: 0,09 g (92 %). El análisis por HPLC de fase inversa utilizando Phenomenex Gemini C18 (250 X 4,6) mm, 5 μ m [fase móvil 'A': acetato de amonio 10 mM en agua; fase móvil 'B': acetonitrilo; $t_R = 9,72$ min] indicó la presencia de una mezcla de un 7 % + un 87 % de diastereómeros y el isómero mayoritario se separó mediante HPLC de fase inversa [Phenomenex Gemini C18 (fase móvil 'A': acetato de amonio 10 mM en agua; fase móvil 'B': acetonitrilo)]. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,88 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,77-3,79 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,80 (t, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,82 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 498,4 para $C_{23}H_{20}FN_5O_7$.

Ejemplo 66

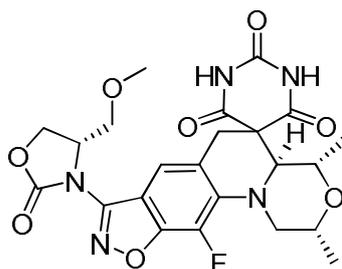
(2R,4S,4aS)-11-Cloro-2,4-dimetil-8-((S)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolo[4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



El **Ejemplo 66** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Ejemplo 2** utilizando el **Intermedio 177**. El compuesto del título se obtuvo mediante cromatografía en gel de sílice (un 50 % de acetato de etilo en hexanos), utilizada para aislar el componente eluido mayoritario, el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna Chiralpak IA), utilizada para aislar el componente eluido mayoritario. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9 (d, 3 H) 1,2 (d, 3 H) 1,4 (d, 3 H) 2,9 - 3,15 (m, 2 H) 3,5 - 3,7 (m, 2 H) 3,9 - 4,1 (m, 2 H) 4,1 - 4,25 (m, 1 H) 4,4 - 4,8 (m, 3 H) 7,7 (s, 1 H) 11,4 (s, 1 H) 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 504 para $C_{22}H_{22}ClN_5O_7$.

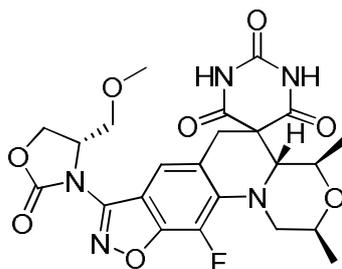
Ejemplo 67

(2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-[(4S)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolol[4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



Se calentó una solución agitada del **Intermedio 40** (0,67 g, 1,5 mmol) y ácido barbitúrico (0,21 g, 1,6 mmol) en ácido acético (10 ml) hasta 95 °C durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió agua (5 ml) para que precipitara un sólido, el cual se aisló y se cromatógrafió mediante HPLC quiral [Chiralpak IC (250 X 4,6) mm; hexano:etanol (80:20); 1,0 ml/min] para separar el compuesto del título como el segundo compuesto eluido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,85-3,9 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,45-4,5 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 518,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₈; [α]_D²⁰ = -93,8 (c = 1,14; MeOH), t_R = 20,7 min.

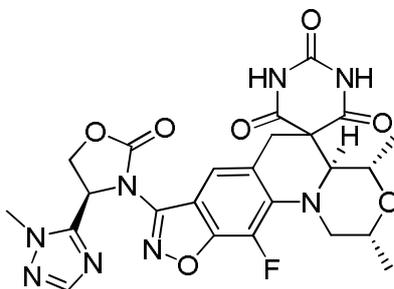
En la síntesis del **Ejemplo 67**, también se aisló (2*S*,4*R*,4*aR*)-11-fluoro-8-[(4*S*)-4-(metoximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona (primer componente eluido de la purificación por HPLC quiral):



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,85-3,9 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,45-4,5 (m, 1H), 4,6-4,65 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 11,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 518,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₈; [α]_D²⁰ = +159,4 (c = 1,04; MeOH), t_R = 17,8 min.

Ejemplo 68

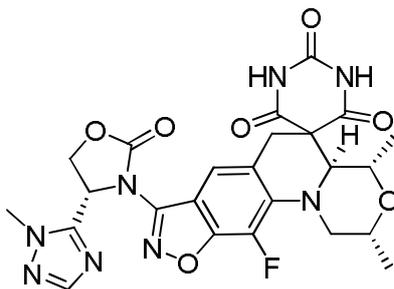
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((*S*)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolol[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



El **Ejemplo 68** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Ejemplo 2** utilizando el **Intermedio 183**. El compuesto del título se obtuvo mediante una purificación por SFC utilizando una columna Chiralpak OJ (250 x 4,6 mm) (dióxido de carbono : etanol (75:25); 1,0 ml/min). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,9 (d, 3 H), 1,1 (d, 3 H), 2,9 (d, 1H), 3,15 (m, 1H) 3,5 - 3,8 (m, 3 H), 3,8 - 4,2 (m, 5 H), 4,55 (dd, 1H), 4,8 - 5,1 (m, 1 H), 5,0 (dd, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 7,9 (s, 1H) 11,4 (s, 1 H), 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 558 para C₂₄H₂₃FN₈O₇.

Ejemplo 69

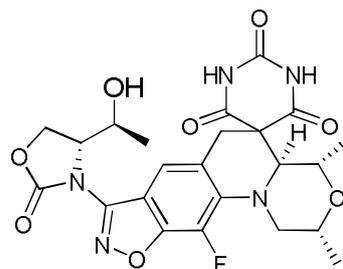
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-((*R*)-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4,4a,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolol[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



5 El **Ejemplo 69** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Ejemplo 2** utilizando el **Intermedio 189**. El compuesto del título se obtuvo mediante una purificación por SFC utilizando una columna Chiralpak OJ (250 x 4,6 mm) (dióxido de carbono : etanol (75:25); 1,0 ml/min). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,9 (d, 3 H), 1,1 (d, 3 H), 2,9 (d, 1H), 3,15 (m, 1H) 3,5 - 3,8 (m, 3 H), 3,8 - 4,2 (m, 5 H), 4,55 (dd, 1H), 4,8 - 5,1 (m, 1 H), 6,0 (dd, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 7,9 (s, 1H) 11,4 (s, 1 H), 11,8 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: 558 para C₂₄H₂₃FN₈O₇.

10 **Ejemplo 70**

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-((*R*)-4-((*S*)-1-hidroxi-etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazol[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



15

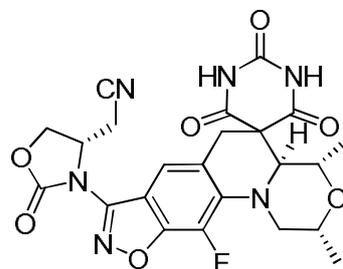
Se calentó una mezcla del **Intermedio 198** (0,12 g, 0,30 mmol) y ácido barbitúrico (0,04 g, 0,30 mmol) en 2-propanol (2 ml) en un reactor de microondas a 130 °C durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (0,5 ml) durante 10 min y se filtró. Rendimiento: 0,05 g (61 %) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,77-3,78 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,32 (**quint.**, 1H), 4,45-4,49 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 2H), 5,29 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 11,83 (s a, 2H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -158,38 (s). MS (ES) MH⁺: 518,3 para C₂₃H₂₄FN₈O₈.

20

25 **Ejemplo 71**

((4*S*)-3-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazol[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il)acetonitrilo

25



30

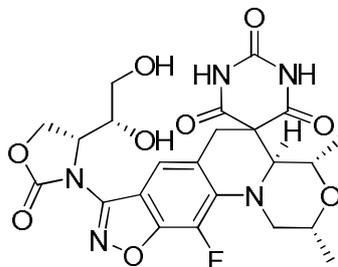
A una solución agitada del **Intermedio 200** (0,1 g, 0,23 mmol) en alcohol isopropílico (5 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,03 g, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 16 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (5 ml) al residuo y se filtró. Rendimiento: 0,10 g (77 %). El análisis por HPLC quiral [columna: chiralcel OD-H, eluyente: hexano:etanol (50:50)] indicó que se trataba de una mezcla de cuatro isómeros en una proporción de 33:45:17:5. El isómero con la proporción de un 33 % se separó mediante HPLC quiral [columna: chiralcel OD-H, eluyente: hexano:etanol (50:50)] y se identificó como el **Ejemplo 71**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,12-3,19 (m, 2H), 3,39-3,40 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,87-4,89 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 11,83

35

(s, 1H). MS (ES) MH⁺: 513,2 para C₂₃H₂₁FN₆O₇.

Ejemplo 72

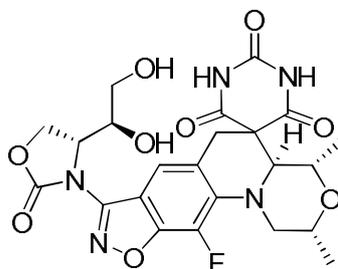
5 (2R,4S,4aS)-8-((R)-4-((R)-1,2-Dihidroxietyl)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolof4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



10 A una solución agitada del **Intermedio 201** (0,35 g, 0,75 mmol) en etanol (4 ml), se añadieron ácido barbitúrico (0,19 g, 14,9 mmol) y ácido clorhídrico 2 N (4 ml) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (3 ml) y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,35 g (88 %) Nota: El análisis por HPLC quiral [columna: Chiralpak AD-H (250 x 4,6) mm; fase móvil: hexano:etanol (70:30)] indicó que la mezcla de reacción tenía un exceso diastereomérico de un 89 %. El isómero mayoritario (**Ejemplo 72**) se separó mediante HPLC quiral [columna: Chiralpak AD-H; fase móvil: hexano:etanol (70:30)]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,18 (c, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,56-4,59 (m, 1H), 4,69-4,73 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 5,40 (c, 1H), 7,72 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,82 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 534,2 para C₂₃H₂₄FN₅O₉.

Ejemplo 73

25 (2R,4S,4aS)-8-((R)-4-((S)-1,2-Dihidroxietyl)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4a,6-tetrahidro-1H,1'H-espiro[isoxazolof4,5-g][1,4]oxazino[4,3-a]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'H)-triona



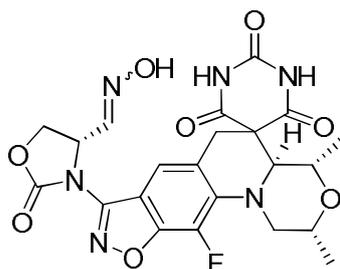
30 El **Ejemplo 73** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del **Ejemplo 72** utilizando el **Intermedio 202** (0,40 g, 0,85 mmol). El producto se obtuvo después de someterlo a una purificación por HPLC de fase inversa mediante un procedimiento con acetato de amonio.

Rendimiento: 0,25 g (54 %) Nota: El análisis por HPLC quiral [columna: Chiralpak AD-H (250 x 4,6) mm; fase móvil: hexano:etanol (70:30)] indicó que la reacción produjo una mezcla del compuesto con un exceso diastereomérico de un 58 %. Tanto el isómero mayoritario (**Ejemplo 73**) como el minoritario se separaron mediante HPLC quiral.

35 El isómero mayoritario (**Ejemplo 73**) fue el segundo diastereómero eluido: t_R = 9,99 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,32-3,44 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,19 (c, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,56-4,60 (m, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 5,40 (c, 1H), 7,72 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,81 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 534,2 para C₂₃H₂₄FN₅O₉.

Ejemplo 74

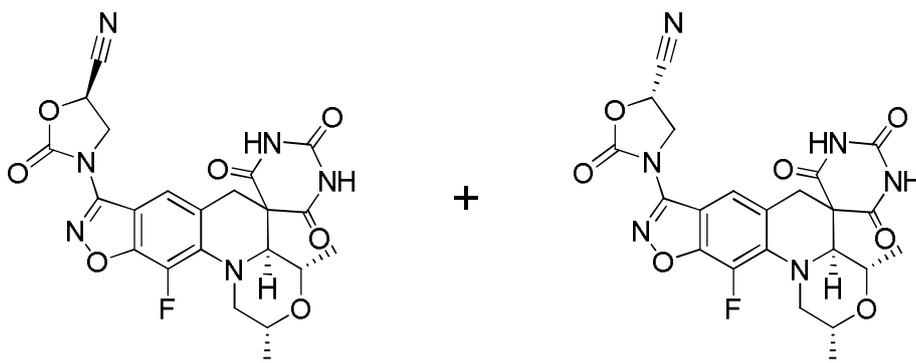
40 (2R,4S,4aS)-11-Fluoro-8-((4S)-4-[(hidroxiimino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4a-tetrahidro-2'H,6'H-espiro[1,4-oxazino[4,3-a][1,2]oxazolof4,5-g]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'H,3'H)-triona



5 A una solución del **Intermedio 91** (0,15 g, 0,3 mmol) en ácido acético (10 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,05 g, 0,4 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (4 ml) al residuo y la solución se filtró. El sólido obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de cloroformo en metanol. El compuesto se obtuvo como una mezcla indefinida de isómeros *E* y *Z* (con una proporción de ~1: 0,65). Rendimiento: 0,06 g (34 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,93 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,65-3,80 (m, 3H), 3,94 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,30-4,32 y 4,47-4,51 (m, 1H), 4,76 y 4,88 (t, 1H), 5,24-5,30 y 5,48-5,55 (m, 1H), 7,10-7,14 y 7,51-7,75 (m, 2H), 11,28 y 11,48 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,85 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 517,3 para C₂₂H₂₁FN₆O₈.

Ejemplos 75 y 76

15 (5*R*)-3-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonitrilo y (5*S*)-3-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonitrilo



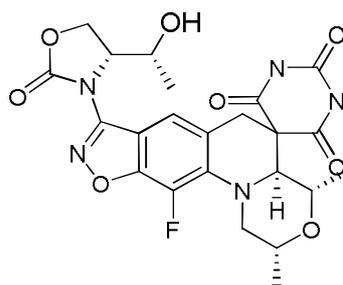
20 A una solución del **Intermedio 203** (0,13 g, 0,3 mmol) en ácido acético (5 ml), se añadió ácido barbitúrico (0,04 g, 0,3 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se eliminaron completamente al vacío, se añadió agua (2 ml) al residuo y la solución se filtró. El análisis por HPLC [columna Xbridge C18 (150 mm x 4,6 mm) 3,5 μ, fase móvil: acetato de amonio 10 mM en agua y metanol] indicó que la reacción había producido una mezcla 1:1 de isómeros, los cuales se separaron mediante HPLC de fase inversa (Xbridge C18; fase móvil: acetato de amonio 10 mM en agua y metanol). Rendimiento: 0,03 g (34 %).

30 **Ejemplo 75 (isómero menos polar):** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,88 (d, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,45 (t, 1H), 5,88 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 11,60 (s a, 2H). MS (ES) MH⁺: 499,3 para C₂₂H₁₉FN₆O₇.

35 **Ejemplo 76 (isómero más polar):** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,88 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,47 (t, 1H), 5,89 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,81 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 499,3 para C₂₂H₁₉FN₆O₇.

Ejemplo 77

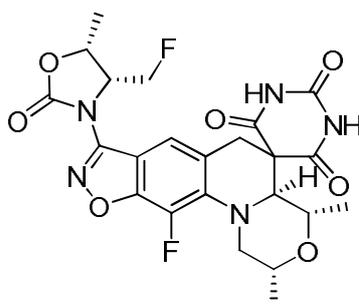
40 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-((*R*)-4-((*R*)-1-hidroxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



Se calentó una mezcla del **Intermedio 211** (0,07 g, 0,17 mmol) y ácido barbitúrico (0,02 g, 0,17 mmol) en 2-propanol (1 ml) en un reactor de microondas a 130 °C durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (0,5 ml) durante 10 min y se filtró. Rendimiento: 0,08 g (90 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,52-4,60 (m, 3H), 5,27 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -158,15 (s). MS (ES) MH⁺: 518,4 para C₂₃H₂₄FN₅O₈.

10 **Ejemplo 78**

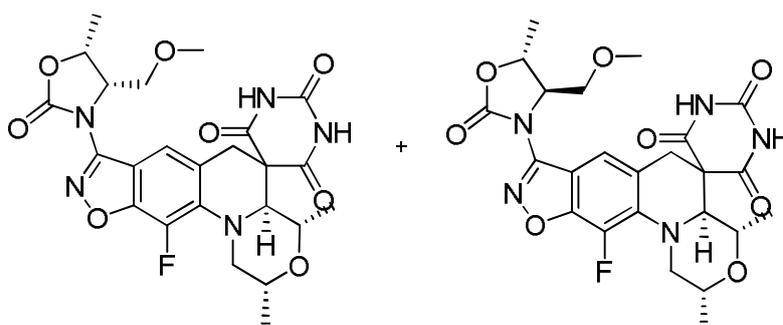
(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-((4*R*,5*R*)-4-(fluorometil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



Se calentó una mezcla del **Intermedio 216** (0,03 g, 0,06 mmol) y ácido barbitúrico (0,008 g, 0,06 mmol) en 2-propanol (0,5 ml) a 130 °C en un reactor de microondas durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (1 ml) durante 10 minutos y se filtró. Esto se suspendió en metanol (0,5 ml), se le añadió agua (1 ml) y se filtró. Rendimiento: 0,03 g (81 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,51 (d, 3H), 2,93 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,77-3,78 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,35-4,58 (m, 1H), 4,71 (dd, 1H), 4,86-4,89 (m, 1H), 4,99-5,01 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 520,5 para C₂₃H₂₃F₂N₅O₇.

25 **Ejemplos 79 y 80**

(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-((4*S*,5*R*)-4-(metoximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona y (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-fluoro-8-((4*R*,5*R*)-4-(metoximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona



Se calentó una mezcla del **Intermedio 221** (0,28 g, 0,67 mmol) y ácido barbitúrico (0,09 g, 0,67 mmol) en 2-propanol (5 ml) a 130 °C en un horno de microondas durante un periodo de 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se agitó en agua (5 ml) durante 10 minutos y se filtró. El producto se suspendió en metanol (0,5

ml), se le añadió agua (5 ml) y se filtró. Rendimiento: 0,34 g (96 %). El análisis por HPLC quirál [columna: Chiralpak IA (250 x 4,6) mm; fase móvil: un 0,1 % de dietilamina en hexano : etanol (50:50)] indicó la presencia de un 17 % + un 51 % de diastereómeros. Estos picos se han separado por HPLC de fase inversa [Chiralpak IA; fase móvil: un 0,1 % de dietilamina en hexano : etanol (50:50)].

Ejemplo 79 (primer diastereómero eluido): $t_R = 6,53$ min; $[\alpha]_D^{25} = -121,46$ ($c = 0,22$; MeOH). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,88 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,46 (d, 3H), 2,88 (d, 1H), 3,09 (t, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,67 (t, 1H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,93-3,95 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 5,02 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 11,40 (s a, 2H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158,49 (s). MS (ES) MH^+ : 532,5 para $C_{24}H_{26}FN_5O_8$.

Ejemplo 80 (segundo diastereómero eluido): $t_R = 8,22$ min; $[\alpha]_D^{25} = -129,17$ ($c = 0,30$; MeOH). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,89 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,55-3,62 (m, 2H), 3,66 (t, 1H), 3,77-3,78 (m, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,92-3,94 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,76 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 11,18 (s a, 2H). ^{19}F RMN (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158,21 (s). MS (ES) MH^+ : 532,5 para $C_{24}H_{26}FN_5O_8$.

Actividad biológica

Los compuestos de Fórmula (I) inhiben la ADN-girasa bacteriana y, por consiguiente, son de interés debido a sus efectos antibacterianos. Los compuestos son activos frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y atípicas. Estas propiedades se pueden evaluar empleando, por ejemplo, los ensayos que se describen a continuación:

Evaluación de la sensibilidad (CMI) - Ensayo 1

Se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) mediante el procedimiento de microdilución en caldo de acuerdo con las directrices del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés). Resumiendo, se ajustaron suspensiones de organismos al patrón 0,5 McFarland para obtener un inóculo final comprendido entre 3×10^5 y 7×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. Los inóculos bacterianos se prepararon, para la mayoría de los organismos, en caldo de Mueller-Hinton estéril ajustado con cationes (Beckton Dickinson). Los estreptococos se prepararon como se ha indicado anteriormente en caldo de Mueller-Hinton ajustado con cationes, al cual se añadió un 2,5 % de sangre de caballo lisada (Hema Resource & Supply Inc.). Se añadió un volumen de inóculo de 100 μ l a los pocillos (utilizando un robot Tecan EVO), los cuales contenían 2 μ l de DMSO que contenía diluciones en serie del fármaco con un factor de dilución de 2. Todas las bandejas de microdilución inoculadas se incubaron en aire ambiental a 35 °C durante 18-24 horas. Tras la incubación, la concentración más baja del fármaco que evitó el crecimiento visible, de acuerdo con las lecturas a DO600 nm y según se confirmó mediante una lectura visual utilizando un espejo de lectura de prueba, se registró como la CMI. Los resultados del ensayo se monitorizaron utilizando cepas de control de calidad para el laboratorio y compuestos de control comercializados, con espectros de CMI definidos, de acuerdo con las directrices del CLSI. La Tabla 1 proporciona los resultados de CMI (μ M) de los Ejemplos 1-77 evaluados en el Ensayo 1. La Tabla 2 proporciona los resultados de CMI (μ g/ml) de los Ejemplos 78-80 evaluados en el Ensayo 1.

Tabla 1

Ejemplo	Sp y^a CMI (μ M)	Sp n^b CMI (μ M)	Sp n^c CMI (μ M)	Sau d CMI (μ M)	Sau e CMI (μ M)	Sau f CMI (μ M)
1	0,39	0,78	0,78	0,39	3,1	0,78
2	3,1	12	3,1	3,1	12	6,2
3	0,78	1,6	1,6	0,39	1,6	1,6
4	0,36	0,42	0,46	0,25	0,67	0,47
5	0,36	0,39	0,46	0,36	0,78	0,71
6	3,1	6,2	3,1	1,6	6,2	12
7	6,2	25	12	6,2	12	25
8	12	50	50	6,2	12	200
9	0,78	1,6	1,6	0,78	0,78	12
10	25	50	50	6,2	12	200
11	3,1	3,1	3,1	1,6	1,6	25
12	3,1	6,2	6,2	1,6	3,1	25
13	0,39	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78
14	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	1,6
15	< 0,20	0,28	0,39	0,28	0,78	0,39
16	0,39	0,39	0,39	0,39	1,6	1,6
17	0,55	0,55	0,55	0,28	0,78	0,39
18	12	3,1	6,2	3,1	6,2	12
19	< 0,20	< 0,20	0,24	0,14	0,78	0,28
20	0,28	0,28	0,28	0,28	1,1	0,39
21	0,78	1,6	1,6	0,78	3,1	3,1

ES 2 780 824 T3

(continuación)

Ejemplo	Spy ^a CMI (µM)	Spn ^b CMI (µM)	Spn ^c CMI (µM)	Sau ^d CMI (µM)	Sau ^e CMI (µM)	Sau ^f CMI (µM)
22	0,39	0,39	0,39	< 0,20	0,78	0,78
23	0,39	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78
24	0,78	1,6	1,6	0,39	1,6	1,6
25	0,78	0,78	0,78	0,39	0,39	1,6
26	< 0,20	0,28	0,55	2,2	12	1,6
27	0,78	0,78	0,78	0,78	3,1	1,6
28	25	25	25	25	50	50
29	0,39	0,39	0,78	3,1	12	3,1
30	0,39	0,39	0,39	< 0,20	0,78	0,78
31	0,39	0,78	0,78	3,1	12	3,1
32	< 0,20	0,39	0,39	< 0,20	0,78	0,39
33	0,39	0,39	0,39	3,1	12	6,2
34	0,39	0,39	0,39	< 0,20	0,78	1,6
35	0,2	0,39	0,39	< 0,20	1,6	0,39
36	0,78	1,6	1,6	0,78	3,1	1,6
37	0,39	0,39	0,78	3,1	25	6,2
38	< 0,20	0,39	0,39	< 0,20	1,65	0,78
39	0,39	0,78	0,78	0,39	1,6	1,6
40	0,28	0,39	0,78	0,78	3,1	1,6
41	0,78	0,39	0,78	0,78	1,6	1,6
42	0,39	0,39	0,39	< 0,20	0,39	1,6
43	0,78	0,78	1,6	0,39	0,78	1,6
44 (Referencia)	0,78	0,78	1,6	0,78	3,1	3,1
45	0,39	0,39	0,55	< 0,20	0,39	0,78
46	0,39	0,78	1,6	1,6	6,2	1,6
47	0,279	0,39	0,55	< 0,20	0,78	0,78
48	6,2	12	12	6,2	12	50
49	0,78	0,78	1,6	0,39	0,78	0,78
50	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6
51	0,55	0,78	0,78	0,28	0,55	0,78
52	0,78	1,6	1,6	0,78	1,6	3,1
53	0,464	0,39	0,55	0,098	0,39	0,55
54	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	1,6
55	0,78	0,78	0,78	0,78	1,6	1,6
56	3,1	6,2	6,2	3,1	6,2	25
57	0,78	0,78	1,6	1,6	6,2	3,1
58	12	50	25	12	50	50
59	1,6	1,6	1,6	0,78	1,6	3,1
60	1,6	1,6	1,6	0,78	1,6	1,6
61	0,78	0,78	0,78	0,78	3,1	1,6
62	3,1	6,2	3,1	3,1	6,2	6,2
63	0,39	0,39	0,39	0,78	3,1	> 200
64	6,2	12	6,2	6,2	25	25
65	0,78	0,78	1,6	0,39	1,6	1,6
66	0,39	0,39	0,78	0,39	0,78	0,78
67	0,28	0,4	0,55	0,28	0,55	0,55
68	3,1	3,1	6,2	12	25	12
69	3,1	12	12	12	25	12
70	1,6	1,6	3,1	12	50	25
71	1,6	1,6	1,6	3,1	6,2	3,1
72	0,39	0,78	3,1	25	50	25
73	0,78	0,78	3,1	25	100	25
74	1,6	1,6	1,6	6,2	12	12
75	0,55	0,78	1,62	0,28	2,2	0,39
76	0,39	0,39	0,78	0,39	1,6	0,78
77	0,78	0,78	0,78	3,1	12	6,2

^a*Streptococcus pyrogenes*, cepa *in vivo*. ^b*Streptococcus pneumoniae*, cepa *in vivo*. ^c*Streptococcus pneumoniae*, cepa *in vivo*. ^d*Staphylococcus aureus*, cepa *in vivo*, SMSQ. ^e*Staphylococcus aureus*, cepa *in vivo*, RMRQ. ^f*Staphylococcus aureus*, suero.

Tabla 2

Ejemplo	Sp ^y ^a CMI (µg/ml)	Sp ⁿ ^b CMI (µg/ml)	Sp ⁿ ^c CMI (µg/ml)	Sau ^d CMI (µg/ml)	Sau ^e CMI (µg/ml)	Sau ^f CMI (µg/ml)
78	1	2	2	1	2	1
79	1	2	1	1	2	1
80	16	64	32	16	32	16

^a*Streptococcus pyogenes*, cepa *in vivo*. ^b*Streptococcus pneumoniae*, cepa *in vivo*. ^c*Streptococcus pneumoniae*, ATCC 49619. ^d*Staphylococcus aureus*, cepa *in vivo*, ATCC 29213. ^e*Staphylococcus aureus*, cepa *in vivo*, RMRQ. ^f*Staphylococcus aureus*, cepa *in vivo*, SARM.

Evaluación de la sensibilidad (CMI) - Ensayo 2

5 Se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) mediante el procedimiento de microdilución en caldo de acuerdo con las directrices del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés). Resumiendo, se ajustaron suspensiones de organismos al patrón 0,5 McFarland para obtener un inóculo final comprendido entre 3×10^5 y 7×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. En general, los inóculos bacterianos se prepararon en caldo de Mueller-Hinton estéril ajustado con cationes (Becton Dickinson), los cuales incluyeron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los inóculos bacterianos de *Haemophilus influenzae* se prepararon en caldo de Mueller-Hinton estéril ajustado con cationes (Becton Dickinson) que contenía un 0,5 % de extracto de levadura (Becton Dickinson) junto con 30 ml de patrón de hematina bovina con una concentración de 15 µg/ml (Sigma) y 3 ml de dinucleótido de β-nicotinamida y adenina con una concentración de 15 µg/ml (Sigma). Las cepas de *Neisseria* se evaluaron para determinar su CMI utilizando una metodología de dilución en agar de acuerdo con las directrices del CLSI. Para la evaluación de microdilución en caldo, se añadió un volumen de inóculo de 100 µl a los pocillos (utilizando un robot Tecan EVO), los cuales contenían 2 µl de DMSO que contenía diluciones en serie del fármaco con un factor de dilución de 2. Todos los paneles de microdilución inoculados se incubaron en aire ambiental a 35 °C durante 18-24 horas. Tras la incubación, la concentración más baja del fármaco que evitó el crecimiento visible, de acuerdo con las lecturas a DO600 nm y según se confirmó mediante una lectura visual utilizando un espejo de lectura de prueba, se registró como la CMI. Los resultados del ensayo se monitorizaron utilizando cepas de control de calidad para el laboratorio y compuestos de control comercializados, con espectros de CMI definidos, de acuerdo con las directrices del CLSI. La Tabla 3 proporciona los resultados de CMI (µM) de los Ejemplos 1-77 evaluados en el Ensayo 2. La Tabla 4 proporciona los resultados de CMI (µg/ml) de los Ejemplos 78-80 evaluados en el Ensayo 2.

Tabla 3

Ejemplo	Hin ^a CMI (µM)	Eco ^b CMI (µM)	Kpn ^c CMI (mM)	Pae ^d CMI (µM)
1	0,78	50	> 200	> 200
2	1,6	100	> 200	> 200
3	1,6	50	> 200	> 200
4	0,47	9,9	200	> 200
5	0,33	4	> 200	> 200
6	3,1	100	121	> 200
7	12	200	> 200	> 200
8	12	> 200	> 200	> 200
9	0,39	50	> 200	> 200
10	25	> 200	> 200	> 200
11	3,1	50	> 200	> 200
12	3,1	100	> 200	> 200
13	0,78	12	200	> 200
14	0,78	25	200	> 200
15	< 0,20	12	> 200	> 200
16	0,78	25	200	> 200
17	0,39	50	> 200	> 200
18	3,1	> 200	> 200	> 200
19	0,28	8,8	200	> 200
20	0,39	25	> 200	> 200
21	1,6	50	200	> 200
22	0,78	12	200	> 200

(continuación)

Ejemplo	Hin ^a CMI (µM)	Eco ^b CMI (µM)	Kpn ^c CMI (mM)	Pae ^d CMI (µM)
23	0,39	6,2	100	> 200
24	3,1	50	> 200	> 200
25	0,78	12	200	> 200
26	< 0,20	25	> 200	> 200

ES 2 780 824 T3

27	0,39	100	> 200	> 200
28	25	> 200	> 200	> 200
29	0,78	100	> 200	> 200
30	0,39	25	200	> 200
31	0,39	100	> 200	> 200
32	0,27	1,5	200	200
33	0,78	100	> 200	> 200
34	0,39	25	200	> 200
35	0,78	50	> 200	> 200
36	1,6	100	> 200	> 200
37	0,39	200	> 200	> 200
38	0,39	25	200	> 200
39	0,39	25	200	> 200
40	0,39	12	> 200	> 200
41	0,78	25	> 200	> 200
42	0,39	25	200	> 200
43	1,6	50	> 100	> 100,000
44 (Referencia)	0,78	50	> 200	> 200
45	0,39	25	200	> 200
46	0,78	100	> 200	> 200
47	0,78	25	200	> 200
48	6,2	200	> 200	> 200
49	1,6	50	> 200	> 200
50	3,1	200	> 200	> 200
51	0,39	12	100	> 200
52	0,78	25	200	> 200
53	1,1	35	> 200	> 200
54	3,1	100	> 200	> 200
55	0,39	50	> 200	> 200
56	3,1	> 200	> 200	> 200
57	0,39	100	> 200	> 200
58	6,2	> 200	> 200	> 200
59	1,6	100	> 200	> 200
60	1,6	100	> 200	> 200
61	< 0,20	100	> 200	> 200
62	3,1	> 200	> 200	> 200
63	0,39	100	> 200	> 200
64	3,1	> 200	> 200	> 200
65	0,78	3,1	200	> 200
66	0,78	6,2	100	> 200
67	0,55	25	> 200	> 200
68	1,6	200	> 200	> 200
69	3,1	> 200	> 200	> 200
70	1,6	200	> 200	> 200
71	1,6	50	> 200	> 200
72	3,1	> 200	> 200	> 200
73	6,2	> 200	> 200	> 200
74	0,78	100	> 200	> 200
75	0,78	100	> 200	> 200
76	0,78	50	> 200	> 200
77	0,78	200	> 200	> 200

^a*Haemophilus influenzae*, ATCC 51907, cepa *in vivo*. ^b*Escherichia coli*, K12. ^c*Klebsiella pneumoniae*, aislado clínico, mucoide. ^d*Pseudomonas aeruginosa*, PAO1.

Ejemplo	Eco Gyr FP CI_{50} media (μ M)
30	0,5
31	0,42
32	0,63
33	0,26
34	(continuación) 0,23
35	0,31
36	0,59
37	0,12
38	0,067
39	0,097
40	0,38
41	0,46
42	0,29
43	0,44
44 (Referencia)	0,53
45	0,26
46	0,17
47	0,15
48	> 2,1
49	0,38
50	0,2
51	0,43
52	0,9
53	0,38
54	0,94
55	0,15
56	1,9
57	0,76
58	1,5
59	0,86
60	0,95
61	0,34
62	1,4
63	0,38
64	> 2,1
65	0,12
66	0,17
67	0,33
68	0,22
69	0,6
70	0,61
71	0,16
72	0,29
73	0,34
74	0,47
75	0,71
76	0,55
77	0,53
78	0,44
79	> 2,1
80	0,17

Efectividad *in vivo* del Ejemplo 5 frente a *Staphylococcus aureus* en un modelo de muslo de ratón

5 El objeto del estudio era determinar la efectividad y la correlación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) para el Ejemplo 5 frente a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en modelos de infección en un muslo de ratón.

10 Las cepas de *S. aureus* utilizadas incluían el aislado resistente a metilicina obtenido de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC33591) (SARM). Además, se utilizaron tres aislados clínicos de *S. aureus*: (1) un aislado sensible a metilicina (SASM); (2) un aislado clínico reciente resistente a metilicina del genotipo USA300 (USA300) y (3) un aislado clínico reciente resistente a metilicina del genotipo USA100 (USA1000).

Se determinó la CMI para cada aislado utilizando el procedimiento de microdilución en caldo, siguiendo las directrices del CLSI (Rayner *et al.* Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use program. *Clin Pharmacokinet* 2003. 42:1411-23). Se realizaron diez determinaciones individuales para cada cepa y se utilizó la CMI Modal para todos los cálculos FC/FD.

5 Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo 11-03-i aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (IACUC, por sus siglas en inglés). Se indujo neutropenia a los ratones con una dosis de ciclofosfamida de 150 mg/kg ip el día -4 y una dosis de 100 mg/kg ip el día -1 (Andes *et al.* *In vivo pharmacodynamics of a new Oxazolidinone (Linezolid)* AAC 2002, 46(11): 3484-9). Dos horas antes de la infección, los ratones recibieron una administración de 50 mg/kg de aminobenzotriazol (ABT) por vía oral para inhibir la actividad del citocromo P450 (CYP450); los ratones recibieron una segunda administración de 50 mg/kg 12 h después. Cada aislado de *S. aureus* se preparó de una forma similar. Se utilizó una placa recién preparada durante toda la noche para inocular un cultivo de 25 ml de caldo de soja triptico (TSB). El cultivo se incubó durante toda la noche a 37 °C con una agitación de 200 rpm. El cultivo de toda la noche se diluyó con un factor de 1:10 en TSB, se determinó la DO600 y se introdujo en una calculadora de dilución específica para ese aislado. El volumen calculado del cultivo de toda la noche se pipeteó en el volumen adecuado de solución salina para obtener el nivel de inóculo objetivo de 5×10^5 UFC/muslo y un recuento viable determinado por duplicado.

20 A continuación, los ratones se asignaron al grupo de control o de tratamiento. 2 horas después de la infección, un grupo de 10 ratones se sometió a eutanasia para determinar el recuento viable en los muslos infectados en el inicio del tratamiento. A los grupos de ratones restantes, se les administró (1) el Ejemplo 5, (2) compuestos de control (levofloxacina o linezolid) o (3) vehículo. La efectividad se determinó 24 horas después del inicio del tratamiento. Los ratones se sometieron a eutanasia mediante asfixia con dióxido de carbono y dislocación cervical, y el muslo infectado se extirpó y se disecó. Los muslos se pesaron y se transfirieron a tubos que contenían 1 ml de solución salina para la homogeneización. El tejido del muslo se homogeneizó (homogeneizador Omni TH, Omni International, Warrenton, VA) y 100 µl del homogeneizado se diluyeron en serie en solución salina y se colocaron en placas de agar con soja triptica para la determinación del recuento viable. Las placas se incubaron a 37 °C durante toda la noche.

30 Inicialmente, se realizaron estudios de dosis única en función del transcurso del tiempo para cada aislado con el fin de determinar la pauta posológica óptima. Para el aislado de *S. aureus* SARM, se determinó que la pauta posológica óptima era de una vez al día (uid) y para los demás aislados se determinó que la pauta posológica óptima era de dos veces al día (bid, q12). Siguiendo el estudio en función del transcurso del tiempo, se realizaron dos estudios de respuesta a dosis individuales para cada aislado y los resultados se combinaron para obtener las proporciones de AUC/CMI asociadas con la efectividad. Se administraron dosis a los ratones de 2,5 a 160 mg/kg/día, suministradas qd o bid q12, el volumen de administración fue de 10 ml/kg mediante una dosis intraperitoneal en bolo y la duración del tratamiento fue de 24 horas.

40 Se utilizaron grupos de ratones satélite infectados con *S. aureus* para determinar las concentraciones en plasma. La dosificación empezó 2 horas después de la infección y se tomaron muestras de sangre entera en los puntos de evaluación de 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 h mediante sangrado submandibular o punción cardíaca tras la asfixia con dióxido de carbono y la dislocación cervical. Las muestras de sangre entera se introdujeron en tubos Microcontainer que contenían ácido etilendiamintetraacético (EDTA) (Beckton Dickenson). Se utilizaron tres ratones por cada punto de evaluación. El plasma se separó mediante centrifugación durante cinco minutos a 13 200 rpm y se conservó a -20 °C hasta que se realizó el análisis biológico.

45 Las muestras biológicas que contenían el Ejemplo 5 se extrajeron utilizando la precipitación de las proteínas. A un volumen de muestra, se añadieron 5 volúmenes de acetonitrilo que contenía el patrón interno (Gliburida). A continuación, la mezcla se combinó y la placa se centrifugó a 3200 rpm durante 5 min. Un volumen de 200 µl del sobrenadante se secó y se reconstituyó en fase móvil y la mezcla se inyectó en un instrumento de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS). Se utilizó un Sciex API 4000, controlado por el analizador v1.4.2, para la adquisición de los datos y la cuantificación del Ejemplo 5. En las Tablas 6 y 7 a continuación se proporcionan los parámetros del instrumento de LC-MS.

Tabla 6. Condiciones de cromatografía líquida para detectar el Ejemplo 5 en plasma

Parámetro	Condición	
Columna	ACE C8, 20 x 2,1 mm	
Temperatura de la columna	Temperatura ambiente	
Tasa de flujo	0,60 ml/min	
Gradiente	<u>Tiempo (min)</u>	<u>% de B</u>
	0,50	10
	1,50	95
	2,00	95
	2,01	10
	2,30	Detener
(continuación)		
Parámetro	Condición	

Fase móvil A	Formiato de amonio 10 mM + un 0,1 % de hidróxido de amonio
Fase móvil B	ACN con un 0,1 % de hidróxido de amonio
Lavado de jeringa 1	MeOH:CAN:IPA:H ₂ O + un 0,2 % de [NH ₄ OH] 1:1:1:1
Lavado de jeringa 2	MeOH:H ₂ O + un 0,2 % de ácido fórmico 10:90

Tabla 7. Parámetros de MS/MS para el Ejemplo 5 y detección de Gliburida

Parámetro	Condición					
Espectrómetro de masas	Sciex API 4000					
Temperatura de la fuente	550 °C					
Volumen de inyección	10 µl					
Modo de iones	ESI-					
Transiciones MRM	ID del compuesto	Q1	Q3	DP	CE	CXP
	Ejemplo 5	486,13	42,09	-85	-65	-5
	Gliburida	492,00	170,00	-55	-4-	-10

Análisis de los datos farmacocinéticos: El perfil en plasma para cada grupo de dosis se obtuvo calculando la concentración media en plasma del compuesto en cada uno de los tres animales por punto de evaluación. El área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo desde cero hasta infinito (AUC), la concentración máxima del fármaco en plasma ($C_{m\acute{a}x}$), el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) y la semivida en plasma ($t_{1/2}$) para cada grupo de dosis se determinaron mediante análisis no compartimental (WinNonLin 5.2, Pharsight). En el análisis, se utilizó el Modelo 200 no compartimental.

El AUC para las pautas posológicas bid se determinó multiplicando el valor de AUC obtenido después de una única dosis por dos, asumiendo que no hay acumulación tras una segunda dosis. **Análisis de los datos farmacodinámicos:** El número de colonias bacterianas desarrolladas a partir del muslo de cada animal se ajustó para tener en cuenta la dilución de la muestra y el peso del tejido con el fin de determinar las UFC por gramo de tejido (UFC/g). La variabilidad en cada grupo de dosis se determinó calculando el error estándar para todos los animales dentro de cada grupo.

Análisis farmacocinético/farmacodinámico: El log UFC/g medio obtenido para el grupo de pretratamiento se restó del log UFC/g obtenido para cada animal individual en los grupos de tratamiento. Se determinó el incremento de log UFC/g para cada animal en el grupo de eficacia y se utilizó en el análisis FC/FD. Los resultados estadísticos atípicos se determinaron utilizando el procedimiento intercuartil y se eliminaron del análisis.

Los parámetros farmacocinéticos de AUC para cada grupo de dosis se relacionaron con la CMI del Ejemplo 5 frente a cada aislado de *S. aureus*. Se determinó la proporción de AUC frente a CMI para cada grupo de dosis y se representó en una gráfica frente a las UFC/g de cada animal. Se utilizó una fracción no unida murina de un 22,1 % para calcular las concentraciones libres en plasma. Este valor procedía de la media de la fracción proteica no unida de ratón del Ejemplo 5 comprendida en el intervalo de 1 µM a 50 µM.

La correlación entre la efectividad y el AUC total de los índices FC/FD se determinó mediante regresión no lineal (WinNonlin 5.2, Pharsight). Los datos se modelaron utilizando el modelo de $E_{m\acute{a}x}$ sigmoideal que se indica a continuación, donde $E_{m\acute{a}x}$ es el crecimiento máximo observado en ausencia de fármaco; E_0 es la exterminación máxima, CE_{50} es la concentración que proporciona una respuesta de un 50 % y N es el factor de Hill.

$$E = E_{max} - (E_{max} - E_0) \cdot \frac{C^N}{C^N + CE_{50}^N}$$

El análisis FC/FD se realizó en los grupos de dosis combinadas, así como también para los regímenes de dosis individuales. La bondad del ajuste se determinó evaluando la variabilidad de los parámetros calculados con el modelo, el criterio de Aikaike y el análisis de los residuales ponderados.

Los parámetros FC/FD determinados con el modelo se utilizaron para determinar las exposiciones requeridas para alcanzar una respuesta estática, así como también una reducción de 1 log en los recuentos de las colonias en comparación con los recuentos en el inicio de la terapia.

En la Tabla 8 se presentan los valores de CMI de los cuatro aislados de *S. aureus* determinados frente al Ejemplo 5.

Tabla 8. Valores de CMI modal frente a aislados de *S. aureus*

Cepa	CMI del Ejemplo 5 (µg/ml)
SASM	0,0625
SARM	0,125
(continuación)	
Cepa	CMI del Ejemplo 5 (µg/ml)
USA100	0,125

USA300 0,25

Se determinaron las exposiciones en plasma asociadas a la administración intraperitoneal del Ejemplo 5 en presencia de ABT en el muslo de ratones neutropénicos infectados con *S. aureus* SASM, SARM y USA300. Los datos combinados se analizaron para construir una correlación de dosis/exposición consenso. La mejor correlación se asoció con una correlación exponencial, $Y = (1022,7) \cdot (X^{1,2019})$, donde Y es el AUC en el infinito en ng h/ml y X es la dosis medida en mg/kg.

La Figura 1 ilustra la respuesta a la dosis del Ejemplo 5 frente a *S. aureus* USA100 en el muslo de ratones neutropénicos pretratados con ABT. Cada punto representa la media de 5 animales. Las barras de error representan el error estándar. Al inicio de la terapia, la carga bacteriana era de $5,93 \pm 0,09$ UFC/g. Las bacterias crecieron 3,3 log UFC/g en el grupo de vehículo. Se administró Linezolid por vía intraperitoneal en experimentos separados para realizar una comparación.

Cada aislado de *S. aureus* creció al menos dos unidades logarítmicas en el grupo de control de vehículo desde el inicio del tratamiento; SASM, SARM, USA100 y USA300 crecieron $1,96 \pm 0,08$, $3,2 \pm 0,12$, $2,66 \pm 0,16$ y $3,1 \pm 0,21$ UFC/g, respectivamente. Se administró *S. aureus* SARM una vez al día (uid) ya que ninguna de las dosis evaluadas volvió a crecer hasta niveles equivalentes a los del grupo de control de vehículo. Los otros tres aislados se evaluaron con un régimen de administración de dos dosis iguales administradas con doce horas de separación (bid, q12).

Se calcularon los parámetros FC/FD de los estudios de respuesta de dosis simple. Se asumió que el parámetro AUC/CMI era el parámetro que se correlacionaba mejor con la actividad, ya que se ha demostrado que este parámetro es el que se correlaciona mejor con la efectividad *in vitro*. Para todos los estudios de respuesta a la dosis, las soluciones de dosificación se analizaron para evaluar la dosis medida y la correlación de exposición consenso se utilizó para estimar la exposición en plasma.

Los parámetros FC/FD para *S. aureus* SASM en el modelo de ratón neutropénico se generaron a partir de dos estudios de respuesta a la dosis. Se determinó que los valores de AUC para la estasis y una reducción de 1-log eran de 28 y 69 µg.h/ml, respectivamente.

Los parámetros FC/FD para *S. aureus* SARM en el modelo de ratón neutropénico se generaron a partir de los resultados de dos estudios de respuesta a la dosis. Se determinó que los valores de AUC para la estasis y una reducción de 1-log eran de 24 y 55 µg.h/ml, respectivamente.

Los parámetros FC/FD para *S. aureus* USA300 en el modelo de ratón neutropénico se generaron a partir de los resultados de dos estudios de respuesta a la dosis. Se determinó que los valores de AUC para la estasis y una reducción de 1-log eran de 91 y 150 µg.h/ml, respectivamente.

Los parámetros FC/FD para *S. aureus* USA100 en el modelo de ratón neutropénico se generaron a partir de los resultados de dos estudios de respuesta a la dosis. Se determinó que los valores de AUC para la estasis y una reducción de 1-log eran de 25 y 47 µg.h/ml, respectivamente.

Proporciones de AUC/CMI libres calculadas para la efectividad

En la Tabla 9 se presentan las magnitudes de AUC/CMI libres en plasma calculadas para los modelos animales de *S. aureus*.

Tabla 9. Magnitudes de AUC/CMI libres en plasma para el Ejemplo 5 frente a aislados de *S. aureus*

Modelo <i>in vivo</i>	N ^a	Criterio de evaluación	AUC/CMI (libre)
<i>S. aureus</i> SASM, neutropénico, respuesta a la dosis	2	CE ₅₀ ± SEM (% de CV) ^b	71 ± 28 (44 %)
		Estasis ± SEM (% de CV) ^c	98 ± 17 (17 %)
		reducción de 1-log ± SEM (% de CV) ^d	245 ± 81 (33 %)
<i>S. aureus</i> SARM, neutropénico, respuesta a la dosis	2	CE ₅₀ ± SEM (% de CV)	53 ± 25 (47 %)
		Estasis ± SEM (% de CV)	43 ± 5 (11 %)
		reducción de 1-log ± SEM (% de CV)	96 ± 35 (36 %)
<i>S. aureus</i> USA300, neutropénico, respuesta a la dosis	2	CE ₅₀ ± SEM (% de CV)	73 ± 38 (52 %)
		Estasis ± SEM (% de CV)	80 ± 5 (12 %)
		reducción de 1-log ± SEM (% de CV)	132 ± 16 (12 %)
<i>S. aureus</i> USA100, neutropénico, respuesta a la dosis	2	CE ₅₀ ± SEM (% de CV)	34 ± 14 (40 %)
		Estasis ± SEM (% de CV)	43 ± 5 (12 %)
		reducción de 1-log ± SEM (% de CV)	83 ± 23 (28 %)

(continuación)

Modelo <i>in vivo</i>	N ^a	Criterio de evaluación	AUC/CMI (libre)
-----------------------	----------------	------------------------	-----------------

^a Número de estudios.

^b Mediana de la concentración efecto \pm error estándar de la media (% de coeficiente de varianza).

^c Estasis \pm error estándar de la media (% de coeficiente de varianza).

^d Reducción de 1-log \pm error estándar de la media (% de coeficiente de varianza).

5 Sumario

El Ejemplo 5 mostró una farmacocinética no lineal en todo el intervalo de dosificación. La absorción fue buena, con una concentración máxima obtenida 0,5 h después de la administración. La correlación de dosis/exposición se construyó basándose en las exposiciones FC en plasma de una serie de estudios de efectividad y la concentración medida de las soluciones de dosificación. Esta exposición consenso se utilizó, junto con los valores de CMI modal para los aislados individuales y los niveles libres en plasma de ratón, para determinar la magnitud de AUC/CMI libre asociada con un efecto bacteriostático y para una reducción de 1-log en el modelo.

Los estudios de respuesta a la dosis se llevaron a cabo en el modelo de muslo neutropénico para determinar las magnitudes de AUC/CMI libres relativas necesarias para la eficacia. La proporción de AUC/CMI libre necesaria para obtener un efecto bacteriostático y para una reducción de 1-log, con relación a la carga bacteriana inicial, estuvo comprendida en el intervalo de 43 a 98 y de 83 a 245, respectivamente.

Efectividad *in vivo* del Ejemplo 5 frente a *Streptococcus pyogenes* en un modelo de muslo de ratón

El objeto del estudio era determinar la efectividad y la correlación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) para el Ejemplo 5 frente a *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) en un modelo de infección en un muslo neutropénico de ratón. En este estudio, se utilizó *S. pyogenes* ATCC12384 obtenido de la Colección Americana de Cultivos Tipo.

Se determinó la CMI para *S. pyogenes* ATCC12384 utilizando el procedimiento de microdilución en caldo, siguiendo las directrices del CLSI. Se realizaron tres determinaciones individuales para cada cepa y se utilizó la CMI Modal para todos los cálculos FC/FD. Todos los experimentos con animales se realizaron bajo la Licencia del Ministerio de Interior del Reino Unido, con la autorización del comité ético local. Todos los experimentos fueron ejecutados por técnicos que habían completado las partes 1, 2 y 3 del curso para obtener la Licencia Personal del Ministerio de Interior y que disponían de licencias personales actualizadas.

Se indujo neutropenia de forma temporal a todos los ratones mediante inmunosupresión con una dosis de ciclofosfamida (Baxter, Norfolk, Reino Unido) de 150 mg/kg 4 días antes de la infección y una dosis de 100 mg/kg un día antes de la infección por inyección intraperitoneal (Andes *et al.*, *infra*). Veinticuatro horas después de la segunda ronda de inmunosupresión, los ratones se infectaron con *S. pyogenes*, ATCC12384 por inyección intramuscular en ambos músculos de los muslos laterales con anestesia inhalada temporal (un 3 % de Isoflurano) utilizando $\sim 5 \times 10^5$ UFC/muslo del ratón. Se administró una dosis de Buprenorfina de 0,06 mg/kg por vía subcutánea (SC) a todos los ratones del estudio; en este estudio, el dolor en el muslo suele provocar cojera y pérdida de la función del miembro afectado. Se volvió a administrar Buprenorfina en intervalos de 12 horas desde el momento de la infección para garantizar un alivio del dolor continuado.

En los estudios de efectividad, se utilizaron 6 ratones en el grupo de pretratamiento 2 h tras la infección; se utilizaron 8 ratones en los grupos de tratamiento terapéutico y de control de vehículo. Quince minutos antes y doce horas después de la infección, se administraron 50 mg/kg de 1-aminobenzotriazol por sonda gástrica oral a los animales que se tenían que tratar con los agentes de prueba y el vehículo. Los tratamientos antibacterianos se administraron 2 h y 14 h tras la infección con una dosis de 10 mg/kg por vía intraperitoneal. El grupo de comparación se trató con 100 mg/kg de linezolid a las 2 h y 14 h tras la infección mediante un suministro SC. El grupo de control se trató solamente con vehículo (meqglumina 0,2 M/30 % de HP β CD).

Para los estudios de efectividad 24 h tras la infección (o antes si los ratones alcanzaron criterios de evaluación predefinidos), se evaluó el estado clínico de todos los animales antes de someterlos a una eutanasia humanizada utilizando una sobredosis de pentobarbitona. Se extirparon ambos muslos y se pesaron de forma individual. Las muestras individuales de tejido del muslo se homogeneizaron utilizando una centrífuga para disrupción celular (Bead-Beater) en una solución salina tamponada con fosfato estéril enfriada con hielo. A continuación, los homogeneizados del muslo se cultivaron cuantitativamente en agar sangre y se incubaron a 37 °C durante 24 h antes de someterlos a recuento.

Se utilizaron grupos de ratones satélite infectados con *S. pyogenes*, según se ha descrito anteriormente, para determinar las concentraciones en plasma. La dosificación se inició 2 horas después de la infección y se tomaron muestras de sangre entera a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 h. Los ratones del estudio FC satélite se sometieron a eutanasia utilizando isoflurano al 5 % inhalado en puntos de evaluación determinados tras el tratamiento y se tomaron muestras sanguíneas de los ratones inmediatamente mediante punción cardíaca. Las muestras de sangre heparinizada se separaron por centrifugación durante cinco minutos a 13 200 rpm. Las muestras de plasma se conservaron a -80 °C antes de transferirlas al cliente para el análisis.

Para la rama FC del estudio, se utilizaron 3 ratones por punto de evaluación y por dosis unitaria. Debido a cambios

imprevistos en el orden de trabajo final, a los grupos de dosificación de 80 y 160 mg/kg se les administró inicialmente el Ejemplo 5 sin tratamiento previo con aminobenzotriazol. Una vez que se constató esto, los ratones restantes se volvieron a distribuir entre los grupos de dosificación y el tamaño del grupo se redujo hasta dos ratones por punto de evaluación.

5 Las muestras biológicas que contenían el Ejemplo 5 se extrajeron utilizando la precipitación de las proteínas. A un volumen de muestra, se añadieron 5 volúmenes de acetonitrilo que contenía el patrón interno (Gliburida). A continuación, la mezcla se combinó y la placa se centrifugó a 3200 rpm durante 5 min. Un volumen de 200 µl del sobrenadante se secó y se reconstituyó en fase móvil y la mezcla se inyectó en un instrumento de cromatografía
10 líquida-espectrometría de masas (LC-MS). Se utilizó un Sciex API 4000, controlado por el analizador v1.4.2, para la adquisición de los datos y la cuantificación del Ejemplo 5. En las Tablas 6 y 7 se proporcionan los parámetros del instrumento de LC-MS.

15 El perfil en plasma para cada grupo de dosis se obtuvo calculando la concentración media en plasma del compuesto en cada uno de los de dos a tres animales por punto de evaluación. El área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo desde cero hasta infinito (AUC), la concentración máxima del fármaco en plasma ($C_{m\acute{a}x}$), el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) y la semivida en plasma ($t_{1/2}$) para cada grupo de dosis se determinaron mediante análisis no compartimental (WinNonLin 5.2, Pharsight). En el análisis, se utilizó el Modelo 200 no compartimental. El AUC para las pautas posológicas bid se determinó multiplicando el valor de AUC obtenido
20 después de una única dosis por dos, asumiendo que no hay acumulación tras una segunda dosis. El número de colonias bacterianas desarrolladas a partir del muslo de cada animal se ajustó para tener en cuenta la dilución de la muestra con el fin de determinar las UFC por muslo (UFC/muslo). La variabilidad en cada grupo de dosis se determinó calculando el error estándar para todos los animales dentro de cada grupo.

25 El log UFC/g medio obtenido para el grupo de pretratamiento se restó del log UFC/g obtenido para cada animal individual en los grupos de tratamiento. Se determinó el incremento de log UFC/g para cada animal en el grupo de eficacia y se utilizó en el análisis FC/FD. Los resultados estadísticos atípicos se determinaron utilizando el procedimiento intercuartil y se eliminaron del análisis.

30 Los parámetros farmacocinéticos de AUC para cada grupo de dosis se relacionaron con la CMI del Ejemplo 5 frente a *S. pyogenes* ATCC12384. Se determinó la proporción de AUC frente a CMI para cada grupo de dosis y se representó en una gráfica frente a las UFC/muslo de cada animal. Se utilizó una fracción no unida murina de un 22,1 % para calcular las concentraciones libres en plasma. Este valor procedía de la media de la fracción proteica no unida de
35 ratón del Ejemplo 5 comprendida en el intervalo de 1 µM a 50 µM.

La correlación entre la efectividad y el AUC total de los índices FC/FD se determinó mediante regresión no lineal (WinNonlin 5.2, Pharsight). Los datos se modelaron utilizando el modelo de $E_{m\acute{a}x}$ sigmoideal que se indica a continuación, donde $E_{m\acute{a}x}$ es el crecimiento máximo observado en ausencia de fármaco; E_0 es la exterminación máxima, CE_{50} es la concentración que proporciona una respuesta de un 50 % y N es el factor de Hill.
40

$$E = E_{\max} - (E_{\max} - E_0) \cdot \frac{C^N}{C^N + CE_{50}^N}$$

45 El análisis FC/FD se realizó en los grupos de dosis combinadas, así como también para los regímenes de dosis individuales. La bondad del ajuste se determinó evaluando la variabilidad de los parámetros calculados con el modelo, el criterio de Aikaike y el análisis de los residuales ponderados.

Los parámetros FC/FD determinados con el modelo se utilizaron para determinar las exposiciones requeridas para alcanzar una respuesta estática, así como también una reducción de 1-log y 2-log en los recuentos de las colonias en comparación con los recuentos en el inicio de la terapia.
50

El valor de CMI para *S. pyogenes* ATCC12384 determinado frente al Ejemplo 5 fue de 0,125 µg/ml.

Se determinaron las exposiciones en plasma asociadas con la administración intraperitoneal del Ejemplo 5 en presencia de ABT en el muslo de ratones neutropénicos infectados con *S. pyogenes* ATCC12384. En la Tabla 10 se presentan los parámetros farmacocinéticos calculados para cada FC satélite. Estos datos se compararon con una correlación de dosis/exposición consenso construida para exposiciones en plasma en el modelo de muslo neutropénico de *S. aureus*. La correlación consenso se definió como $Y = (1022,7)^*(X^{1,2019})$, donde Y es el AUC en el infinito en ng h/ml y X es la dosis medida en mg/kg.
55

60 **Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos en plasma del Ejemplo 5 administrado en presencia de ABT a ratones infectados con *S. pyogenes*.**

Dosis (mg/kg) Nominal	Medida	AUCinf (ng h/ml)
10	4,1	32629

40	25,4	108851
60	44,2	153295
80	66,2	251172
160	142,0	613542

La Figura 2 ilustra la respuesta a la dosis del Ejemplo 5 frente a *S. pyogenes* ATCC12384 en el muslo de ratones neutropénicos pretratados con ABT. Cada punto representa la media de 16 muslos. Al inicio de la terapia, la carga bacteriana era de $6,38 \pm 0,03$ UFC/g. Las bacterias crecieron 2,6-log UFC/g en el grupo de vehículo. Se administró Amoxicilina por vía intraperitoneal en un experimento por separado para realizar una comparación.

Se calcularon los parámetros FC/FD del estudio de respuesta a la dosis. Se asumió que el parámetro AUC/CMI es el parámetro que se correlaciona mejor con la actividad, ya que se ha demostrado que este parámetro es el que se correlaciona mejor con compuestos previos de la serie y se ha asociado en un grado elevado con la eficacia *in vitro*. Las soluciones de dosificación se analizaron para evaluar la dosis medida y la correlación de exposición consenso se utilizó para estimar la exposición en plasma. Los valores de AUC calculados se presentan en $\mu\text{g h/ml}$.

Los parámetros FC/FD para *S. pyogenes* ATCC12384 en el modelo de ratón neutropénico se generaron a partir de un estudio de respuesta a una dosis única. Se determinó que los valores de AUC para la estasis y una reducción de 1-log y 2-log eran de 60, 76 y 95 $\mu\text{g.h/ml}$, respectivamente.

En la Tabla 11 se presentan las magnitudes de AUC/CMI libres en plasma calculadas para *S. pyogenes* ATCC12384.

Tabla 11. Magnitudes de AUC/CMI libres en plasma para el Ejemplo 5 frente a *S. pyogenes* ATCC12384

Modelo <i>in vivo</i>	Nº	Criterio de evaluación	AUC/CMI (libre)
<i>S. pyogenes</i> , neutropénico, respuesta a la dosis	1	CE ₅₀ ± SEM (% de CV) ^b	151 ± 7 (5 %)
		Estasis ± SEM (% de CV)	106 ± 5 (5 %)
		reducción de 1-log ± SEM (% de CV)	135 ± 5 (4 %)
		reducción de 2-log ± SEM (% de CV)	168 ± 6 (4 %)
^a Número de estudios.			
^b Mediana de la concentración efecto ± error estándar de la media (% de coeficiente de varianza).			

Sumario

Los parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 5 a lo largo del intervalo de dosificación mostraron unas exposiciones coherentes con las exposiciones mostradas en el modelo de muslo neutropénico de *S. aureus*. La exposición consenso se utilizó, junto con el valor de CMI para *S. pyogenes* ATC12384 y los niveles libres en plasma de ratón, para determinar la magnitud de AUC/CMI libre asociada con un efecto bacteriostático y para una reducción de 1-log y 2-log en el modelo.

El Ejemplo 5 presentó una efectividad dependiente de la dosis *in vivo* frente a *S. pyogenes* ATC12384 en ratones neutropénicos. Las proporciones de AUC/CMI libres necesarias para obtener un efecto bacteriostático y para reducciones de 1-log y 2-log, con relación a la carga bacteriana inicial, fueron de 106, 135 y 168, respectivamente.

Actividad antibacteriana *in vitro* del Ejemplo 5

El objeto de este estudio era determinar la actividad antibacteriana *in vitro* del Ejemplo 5 frente a una colección de aislados bacterianos Gram-positivos, Gram-negativos, fastidiosos y anaeróbicos. La evaluación realizada incluyó la concentración mínima inhibitoria (CMI), concentración mínima bactericida (CMB) y las CMI en presencia de suero (humano y de ratón). Los aislados bacterianos utilizados en estos estudios estaban constituidos principalmente por aislados clínicos geográficamente diversos obtenidos recientemente, pero también incluían referencias de control de calidad del CLSI, cultivos de paneles de cribado internos y aislados con mecanismos de resistencia definidos.

Los valores de CMI se determinaron utilizando o bien la metodología de microdilución en caldo del CLSI o de dilución en agar (*N. gonorrhoeae*). Para la evaluación de la sensibilidad por microdilución en caldo, se prepararon placas originales del compuesto patrón y se utilizaron para sembrar alícuotas de 2 μl de diluciones del fármaco en serie con un factor de 2 en las columnas 1-11 de placas de 96 pocillos de segunda generación. La columna 12 no contenía fármaco y sirvió como control de crecimiento. Se añadió un inóculo de 100 μl de volumen (5×10^5 UFC/ml) directamente a cada pocillo de la placa de 96 pocillos utilizando un robot de manipulación de líquidos de posiciones múltiples Perkin-Elmer MiniTrak™ o un Tecan Freedom EVO. El intervalo de CMI, la CMI₅₀ y la CMI₉₀ se determinaron para los grupos de organismos que contenían ≥ 10 aislados. La CMI₅₀ y la CMI₉₀ se definieron como la concentración de compuesto que inhibió el crecimiento de un 50 % y un 90 %, respectivamente, de los conjuntos combinados de aislados clínicos evaluados. Se utilizó al menos un organismo de referencia de control de calidad del CLSI y un compuesto de control para validar la evaluación de la sensibilidad con el fin de garantizar que no hubiera variación

entre las fechas de la prueba o los compuestos de control. Los valores de CMI y CMB obtenidos para cada combinación de organismo/fármaco se determinaron siguiendo las directrices del Instituto de Normativas Clínicas y de Laboratorio (*Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*; normativa aprobada. Novena edición. Wayne, PA. Volumen 32, Número 2; *Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria*; normativa aprobada. Séptima edición. Wayne, PA. Volumen 27. Número 2; y *Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents*; directriz aprobada. Wayne, PA. Volumen 19. Número 18). Las interpretaciones del punto de corte de la sensibilidad para los compuestos de referencia, junto con los intervalos de QC para las cepas bacterianas de referencia, se describen en los documentos del CLSI *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*; vigésimo primer suplemento informativo. Wayne, PA. Volumen 31. Número 1, y *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*; vigésimo segundo suplemento informativo. Wayne, PA. Volumen 32. Número 3. La evaluación de CMI por microdilución en caldo se realizó para todas las especies evaluadas con las excepciones de los organismos anaeróbicos y *Neisseria gonorrhoeae*, que utilizaron la dilución en agar. Las CMI por microdilución en caldo para *Legionella pneumophila* se llevaron a cabo en caldo de *Legionella*. Las cepas de *L. pneumophila* se cultivaron inicialmente en placas de agar con extracto de levadura y carbón tamponado (BCYE) durante 48 horas antes de la transferencia.

Los valores de CMI para aislados individuales se leyeron visualmente, las determinaciones de CMI (intervalo de CMI, CMI₅₀, CMI₉₀) y las gráficas del porcentaje acumulado de inhibición se generaron utilizando CUMPER (abreviatura en inglés para porcentaje acumulado), un programa de software estadístico interno.

En las Tablas 12 y 13 se presenta el espectro antibacteriano del Ejemplo 5 frente a aislados bacterianos Gram-positivos, Gram-negativos y anaeróbicos. En general, el Ejemplo 5 fue activo frente a los aislados evaluados de *staphylococci*, *streptococci*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Clostridium spp.*, *Fingoldia magna* y *Prevotella melaninogenica*. La actividad antibacteriana del Ejemplo 5 y los compuestos de comparación también se evaluaron frente a cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes* con mutaciones caracterizadas de la girasa y topoisomerasa. No se observó resistencia cruzada para el Ejemplo 5 frente a aislados clínicos bacterianos que poseían mutaciones que se encuentran frecuentemente en *gyrA*, *gyrB*, *ParC* o *ParE*, de las cuales existe constancia de que provocan resistencia a quinolonas, novobiocina y cumermicina A1.

El Ejemplo 5 y los compuestos de comparación se evaluaron en estudios de CMI₉₀ frente a una colección de 676 aislados clínicos bacterianos Gram-positivos, Gram-negativos y fastidiosos obtenidos recientemente. Frente a 100 cepas de *S. aureus*, el Ejemplo 5 (CMI₉₀ de 0,25 µg/ml) fue el compuesto más activo evaluado y conservó su actividad frente a aislados resistentes a levofloxacina, linezolid y vancomicina. Este elevado grado de actividad antibacteriana y la ausencia de resistencia cruzada también se observaron frente a 99 cepas de *staphylococci* coagulasa negativas, que incluyen *S. epidermidis* (CMI₉₀ de 0,25 µg/ml, n=37), *S. haemolyticus* (CMI₉₀ de 0,25 µg/ml, n=21), *S. lugdunensis* (CMI₉₀ de 0,5 µg/ml, n=11) y *S. saprophyticus* (CMI₉₀ de 0,5 µg/ml, n=16). Frente a 100 cepas cada una de ellas de *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. Agalactiae*, el Ejemplo 5 fue muy activo, con valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,125 µg/ml y 0,25 µg/ml, respectivamente. No se observó resistencia cruzada para el Ejemplo 5 frente a ninguno de los *streptococci* resistentes a levofloxacina, eritromicina o amoxicilina.

En comparación con los *staphylococci* y *streptococci*, se observó una actividad reducida para el Ejemplo 5 frente a *enterococci* con *E. faecalis* (n=51), que dio como resultado las CMI más bajas (intervalo de CMI de 0,125-2 µg/ml y una CMI₉₀ de 2 µg/ml) y siendo la CMI de *E. faecium* aproximadamente 8 veces superior (CMI₉₀ de 16 µg/ml). La actividad del Ejemplo 5 se evaluó frente a 11 cepas cada una de ellas de *Bacillus subtilis* y *B. cereus* (como un sustituto para *B. anthracis*). Las CMI₉₀ frente a ambas especies fueron de 0,5 µg/ml. La evaluación de BSL3 para el Ejemplo 5 frente a *B. anthracis* confirmó esta actividad (intervalo de CMI de 0,125-1 µg/ml y MIC₉₀ de 0,5 µg/ml).

La actividad antibacteriana del Ejemplo 5 también englobó organismos Gram-negativos fastidiosos, que incluyeron *Haemophilus influenzae* (n=29), *Legionella pneumophila* (n=11) y 17 cepas de *Neisseria gonorrhoeae*. Los intervalos de CMI frente a estos grupos de organismos fueron de 0,125-1 µg/ml, 0,008-0,06 µg/ml y 0,03-0,25 µg/ml, respectivamente. Las CMI₉₀ correspondientes fueron de 1 µg/ml, 0,06 µg/ml y 0,125 µg/ml, respectivamente. No se observó resistencia cruzada para el Ejemplo 5 en cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a ciprofloxacina.

Los efectos de la unión a proteínas en suero sobre los valores de CMI para el Ejemplo 5 se evaluaron en diferentes concentraciones de suero humano y de ratón (0, 10, 25 y 50 %). Frente a las 9 cepas de *S. aureus* evaluadas, se observó un incremento de CMI de 2 a 8 veces para el Ejemplo 5 en presencia de un 50 % de suero humano y se observaron mayores efectos de unión a proteínas (incrementos de CMI de 8 a 32 veces) en un 50 % de suero de ratón.

El Ejemplo 5 y los compuestos de comparación se evaluaron para determinar su actividad antibacteriana frente a 7 cepas de *S. aureus* y 1 cepa de *Streptococcus pyogenes*. El Ejemplo 5, levofloxacina y vancomicina fueron bactericidas frente a todas las cepas evaluadas con concentraciones mínimas bactericidas (CMB) comprendidas dentro de un factor de 2 respecto a la CMI. La actividad bactericida del Ejemplo 5 se confirmó mediante estudios de exterminación-tiempo *in vitro*.

65

Tabla 12. Actividad antibacteriana *in vitro* del Ejemplo 5 frente a aislados bacterianos misceláneos

Organismo	CMI del Ejemplo 5 (µg/ml)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (cepa <i>in vivo</i>)	4
<i>Acinetobacter baumannii</i> (resistente a múltiples fármacos)	16
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4
<i>Burkholderia cepacia</i>	64
<i>Candida albicans</i> (ATCC 90028, cepa de QC del CLSI)	> 64
<i>Citrobacter freundii</i>	16
<i>Citrobacter koseri</i>	64
<i>Enterobacter aerogenes</i>	64
<i>Enterobacter cloacae</i>	32
<i>Enterobacter cloacae</i> (AmpC cromosómica)	32
<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 29212, cepa de QC del CLSI)	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i> (Vancomicina-R, fluoroquinolona-R)	0,5
<i>Enterococcus faecium</i>	16
<i>Enterococcus faecium</i> (Vancomicina-R, fluoroquinolona-R)	8
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922, cepa de QC del CLSI)	2
<i>Escherichia coli</i> (K12(W3110))	2
<i>Escherichia coli</i> (TolC- de ATCC 25922)	< 0,06
<i>Escherichia coli</i> + un 2 % de albúmina humana (ATCC 25922)	< 0,06
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 35218, cepa de QC del CLSI)	4
<i>Haemophilus influenzae</i> (ATCC 49619, cepa de QC del CLSI)	0,25
<i>Klebsiella oxytoca</i>	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 700603, cepa de QC del CLSI)	> 64
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	64
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (cepa <i>In vivo</i>)	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	64
<i>Moraxella catarrhalis</i> (ATCC 43617)	0,125
<i>Proteus mirabilis</i>	8
<i>Proteus vulgaris</i>	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PAO1)	> 64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PAO1, mexABCDXY-)	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (aislado clínico)	> 64
<i>Serratia marcescens</i>	> 64
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 29213, cepa de QC del CLSI)	0,125
<i>Staphylococcus aureus</i> + un 2 % de albúmina humana (ATCC 29213, cepa de QC del CLSI)	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM, cepa <i>in vivo</i>)	0,125
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM, fluoroquinolona-R)	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepa <i>in vivo</i>)	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (Mu3, SAIV)	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM, USA100)	0,125
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (SERM)	0,25
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0,25
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,5
<i>Streptococcus constellatus</i>	0,03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,125
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ATCC 49619, cepa de QC del CLSI)	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (cepa <i>in vivo</i>)	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (resistente a penicilina, eritromicina y fluoroquinolona)	0,25
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	> 64

Tabla 13. Actividad antibacteriana *in vitro* del Ejemplo 5 frente a especies bacterianas anaeróbicas

Organismo	CMI del Ejemplo 5 (µg/ml)
<i>Clostridium difficile</i> (cepa de QC del CLSI ATCC 70057)	0,125
<i>Clostridium difficile</i>	0,125

(continuación)

Organismo	CMI del Ejemplo 5 (µg/ml)
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5
<i>Propionibacterium acnes</i>	2
<i>Finegoldia magna</i> (ATCC 53516)	< 0,03
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	8
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (ATCC 29741, cepa de QC del CLSI)	8
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0,25
<i>Bacteroides fragilis</i> (ATCC 25285, cepa de QC del CLSI)	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	4
<i>Bacteroides fragilis</i>	4
<i>Bacteroides fragilis</i>	4
<i>Bacteroides fragilis</i>	8

Sumario

- 5 El Ejemplo 5 es un inhibidor de AND-girasa/topoisomerasa con actividad antibacteriana *in vitro* frente a especies bacterianas Gram-positivas (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. agalactiae*), Gram-negativas fastidiosas (*Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*) y anaeróbicas (*Clostridium difficile*) clave, incluidos los aislados con resistencia conocida a fluoroquinolonas. No se observó resistencia cruzada para el Ejemplo 5 frente a aislados clínicos bacterianos recientes con resistencia a otras clases de fármacos, que incluyen macrolidas, β-lactamas, glicopéptidos y oxazolidinonas.

Emergencia de resistencia en *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* con pasaje en serie

- 15 El objeto de este estudio era determinar la emergencia de resistencia al Ejemplo 5 durante el pasaje en serie en un aislado representativo de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *S. aureus* resistente a meticilina y *Streptococcus pyogenes*.

- 20 *S. aureus* 516 y 2398 recién cultivados, así como *S. pyogenes* 838, se recolectaron a partir de placas de agar sangre (Remel, Lenexa KS), se suspendieron en 3 ml de caldo Mueller Hinton 2 ajustado con cationes (MHB2) (Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y se congeló una muestra como pasaje cero. Estos cultivos se diluyeron hasta un 0,5 McFarland en solución salina estéril (Remel) y a continuación se diluyeron con un factor de 1:200 en caldo fresco y se utilizaron como inóculo. Los medios y las condiciones de incubación utilizados en el experimento fueron MHB2 y 36 °C en aire ambiental para *S. aureus* y MHB2 con la adición de un 2,5 % de sangre de caballo lisada y 36 °C en un 5 % de CO₂ (Hema Resource Inc., Aurora, OR) para *S. pyogenes* 838.

- 25 Se preparó una serie de concentraciones del Ejemplo 5 en aumento, cada una el doble de la anterior, en DMSO y se dispensaron 40 µl de cada concentración en pocillos de placas de cultivo de 24 pocillos (Costar, Corning NY). Las placas se sellaron, se congelaron a -80 °C y se descongelaron cada día. Se añadió un total de 2 ml de inóculo a cada pocillo y las placas se duran durante 20-24 horas. Las células bacterianas del pocillo que contenía la concentración más elevada del compuesto de prueba que permitió un crecimiento bacteriano visible se congelaron en glicerol al 20 %, se conservaron a -70 °C y se volvieron a diluir hasta un 0,5 McFarland en solución salina estéril (Remel) y posteriormente se diluyeron en medio fresco. Este cultivo diluido, que representaba las células de 0,5X CMI, se dispuso a continuación en una placa de cultivo de 24 pocillos recién preparada que contenía la serie de concentraciones en aumento del compuesto de prueba. Esto se repitió durante veinte días.

- 35 A continuación, se purificó cada colonia individual de las muestras congeladas en placas de agar sangre en ausencia del compuesto y estas se evaluaron para determinar la sensibilidad utilizando un ensayo por microdilución en caldo estándar, realizado de acuerdo con el documento M07-A8 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (*Methods for dilution antimicrobia susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*; estándar aprobado. Octava edición. Wayne, PA. Volumen 29. N.º 2. 2009). Los aislados de varios pasajes con un valor de CMI elevado frente al Ejemplo 5 que representaban una reducción de la sensibilidad se seleccionaron para ser investigados mediante un análisis secuencial. Se preparó ADN genómico entero a partir de los aislados seleccionados utilizando un kit de preparación de ADN genómico estándar (Promega, Madison WI). Los genes que codificaban ambas subunidades de la ADN-girasa (*gyrA* y *gyrB*) y la Topoisomerasa IV (*parC* y *parE*) se amplificaron utilizando una mezcla de PCR de alta fidelidad (Roche, Nutley, NJ). El producto de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se purificó utilizando un kit de purificación de PCR QIAquick (Qiagen, Valencia, CA) y se determinó su secuencia en un analizador genético Applied Biosystems 3100 (ABI, Foster City, CA) utilizando los cebadores adecuados para *S. aureus* y *S. pneumoniae*. Cuando se observaron cambios, se amplificó un segundo producto de PCR independiente y se determinó su secuencia para confirmar que la variación era genuina y que no era el resultado de un error de incorporación durante la amplificación por PCR.

50 Se realizó el cultivo de *S. aureus* y *S. pyogenes* durante veinte pasajes en medio líquido que contenía concentraciones subinhibitorias del Ejemplo 5 para estudiar la emergencia de resistencia. Después de 20 pasajes en presencia de una presión selectiva cada vez mayor del Ejemplo 5, se aislaron variantes de *S. aureus* y *S. pyogenes* ARC838 que

presentaron una reducción de 32 veces, 16 veces y 8 veces en la sensibilidad respecto al cultivo de partida. Esta pérdida de sensibilidad del Ejemplo 5 no se correlacionó con ningún cambio en la sensibilidad que fuera más de cuatro veces superior respecto a la linezolida, vancomicina y levofloxacina.

5 Actividad y potencia *in vitro* del Ejemplo 5 evaluado frente a *Neisseria Gonorrhoeae*

Neisseria gonorrhoeae es una causa importante de enfermedades transmitidas sexualmente en todo el mundo. Históricamente, la penicilina era eficaz en el tratamiento de la gonorrea, pero las cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinas mediada por el plásmido (NGPP) se han expandido en todo el mundo, lo cual limita el uso empírico de penicilina en ciertas regiones geográficas con una prevalencia baja conocida de NGPP y otros mecanismos de resistencia a penicilina. Además, el desarrollo de resistencia ha tenido lugar para varios de los agentes de clase antimicrobiana alternativos utilizados para la terapia empírica de infecciones de *gonococci*, que incluyen fluoroquinolonas (ciprofloxacina), tetraciclinas y macrólidos (azitromicina). Se evaluó una colección de 100 *Neisseria gonorrhoeae*, incluidos aislados que no eran sensibles a azitromicina, ciprofloxacina, penicilina y tetraciclina, *in vitro* según el procedimiento de dilución en agar de referencia del CLSI frente al Ejemplo 5 y agentes de comparación. Los resultados indicaron que el Ejemplo 5 era muy activo frente a todos los aislados evaluados (valores de CMI \leq 0,25 $\mu\text{g/ml}$) y al parecer no se observó resistencia cruzada con otras clases de agentes de comparación evaluados.

Se evaluaron un total de 100 aislados de *N. gonorrhoeae* clínicos patrón y de control de calidad de ATCC procedentes de la colección de JMI Laboratories (North Liberty, Iowa, EE.UU.). La colección incluía cepas con las siguientes características:

Fenotipo	N.º de aislados
Resistente a ciprofloxacina	47 ^a
Resistente a penicilina	63 ^b
Resistente a ciprofloxacina y a penicilina	24 ^c
Total	100 ^d
^a Aislados principalmente norteamericanos y algunos europeos	
^b Números aproximadamente iguales de aislados norteamericanos y europeos	
^c Aislados principalmente norteamericanos y algunos europeos	
^d Veintisiete aislados con una CMI de azitromicina \geq 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (no susceptible)	

Procedimientos:

- 25 A. Los valores de CMI para *N. gonorrhoeae* se determinaron utilizando el procedimiento de dilución en agar del CLSI de referencia para *gonococci*, según se describe en M07-A9 [2012].
- B. Las placas de dilución en agar (base de agar GC con un 1 % de suplemento definido) para la evaluación de *N. gonorrhoeae* fueron producidas por JMI Laboratories.
- 30 C. Los agentes de comparación fueron proporcionados por JMI Laboratories a través de Sigma-Aldrich o su fabricante respectivo.
- D. Los intervalos de control de calidad (QC) y los criterios de interpretación para los compuestos de comparación fueron como los publicados en CLSI M100-S23 [2013] y EUCAST [2013]. La cepa de QC fue *N. gonorrhoeae* ATCC 49226.

35 El Ejemplo 5 fue activo frente a todas las cepas de *N. gonorrhoeae* evaluadas y presentó un intervalo de CMI de \leq 0,004 a 0,25 $\mu\text{g/ml}$ y una CMI_{50/90} de 0,06/0,125 $\mu\text{g/ml}$. Un total de un 99,0 % de los aislados presentó valores de CMI \leq 0,125 $\mu\text{g/ml}$. Solo hubo un aislado con un valor de CMI de 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

40 El Ejemplo 5 mostró una actividad similar frente a cepas intermedias y resistentes a penicilina con un valor de CMI modal de 0,06 $\mu\text{g/ml}$ y valores de CMI_{50/90} de 0,06/0,06 $\mu\text{g/ml}$ y 0,06/0,12 $\mu\text{g/ml}$ [para un 85,7 % de los aislados, \leq 0,06 $\mu\text{g/ml}$], respectivamente.

45 Las cepas intermedias y resistentes a ciprofloxacina también mostraron un valor de CMI modal para el Ejemplo 5 de 0,06 $\mu\text{g/ml}$, con valores de CMI_{50/90} de 0,06/0,12 $\mu\text{g/ml}$.

50 El Ejemplo 5 mostró una actividad similar frente a cepas intermedias y resistentes a tetraciclina con un valor de CMI modal de 0,06 $\mu\text{g/ml}$ y valores de CMI_{50/90} de 0,06/0,06 $\mu\text{g/ml}$ y 0,06/0,12 $\mu\text{g/ml}$ [para un 66,7 % de los aislados, \leq 0,06 $\mu\text{g/ml}$], respectivamente.

Los valores modales para los aislados sensibles e intermedios a azitromicina fueron de 0,06 $\mu\text{g/ml}$, con valores de CMI_{50/90} de 0,06/0,06 $\mu\text{g/ml}$ y 0,06/0,12 $\mu\text{g/ml}$ [para un 66,7 % de los aislados, \leq 0,06 $\mu\text{g/ml}$], respectivamente.

55 Los valores de CMI_{50/90} frente a los 100 aislados para azitromicina fueron de 0,25/0,5 $\mu\text{g/ml}$; para cefixima, 0,03/0,06 $\mu\text{g/ml}$; para ceftriaxona, 0,015/0,06 $\mu\text{g/ml}$; para ciprofloxacina, 0,25/>2 $\mu\text{g/ml}$; para penicilina, 2/>2 $\mu\text{g/ml}$; y para tetraciclina, 1/2 $\mu\text{g/ml}$.

El Ejemplo 5 (CMI₉₀: 0,12 µg/ml) fue cuatro veces más activo que azitromicina (CMI₉₀: 0,5 µg/ml), dos veces menos activo que cefixima y ceftriaxona (CMI₉₀: 0,06 µg/ml), 16 veces más activo que tetraciclina (CMI₉₀: 2 µg/ml) y más de 32 veces más activo que ciprofloxacina y penicilina (CMI₉₀: 2 µg/ml).

5 Los valores de CMI del Ejemplo 5, cuando se evaluaron frente a la cepa de QC (*N. gonorrhoeae* ATCC 49226) fueron de 0,06, 0,12 y 0,12 µg/ml.

10 Sumario: El Ejemplo 5 fue muy activo frente a aislados de *N. gonorrhoeae*, presentando un 99,0 % de los valores aislados de CMI ≤ 0,125 µg/ml. El Ejemplo 5 fue dos veces menos activo que cefixima y ceftriaxona y fue entre 4 y más de 32 veces más activo que azitromicina, ciprofloxacina, penicilina y tetraciclina. El valor de CMI modal para el Ejemplo 5 siguió siendo el mismo (0,06 µg/ml) para varios subconjuntos de aislados, incluidos aquellos que no eran sensibles a los agentes de comparación. Los valores de CMI₉₀ para fenotipos sensibles (sensibles a ciprofloxacina, sensibles a tetraciclina y sensibles a azitromicina) fueron de 0,06 µg/ml. Para fenotipos no sensibles, los valores de CMI₉₀ fueron de 0,06-0,12 µg/ml, lo cual indica el elevado nivel de actividad y la ausencia de resistencia cruzada significativa del Ejemplo 5 con los agentes de comparación.

LISTADO DE SECUENCIAS

20 <110> ENTASIS THERAPEUTICS LIMITED

<120> COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR INFECCIONES BACTERIANAS

<130> MCCCCP/P58877EP

25

<140> EP 14702642.1

<141> 22-01-2014

<150> 61/755.537

30

<151> 23-01-2013

<150> 61/859.910

<151> 30-07-2013

35

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

40

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 1

ttcttctct tcttcttct cttcttc 27

50

<210> 2

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

60

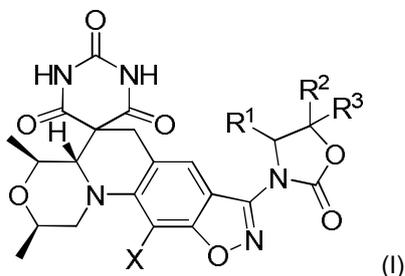
<400> 2

ttcttcttc 9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto presenta la estructura de fórmula (I):

5



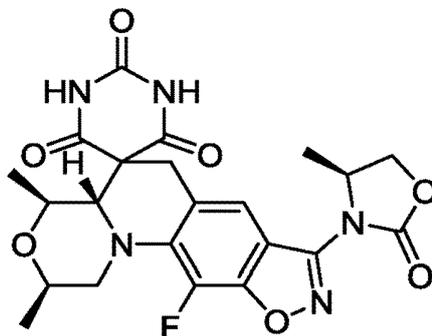
donde:

- 10 X es flúor o cloro;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fenilo, -C=N, tetrahidropirano, *N*-metil-1,2,4-triazolilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, ciclopropilo, -C=CH, -CH=CH₂ y alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más de: -OR¹⁰, halógeno, -C≡N, -N₃, -SO₂CH₃, -SCH₃, -CH=CH₂, -CH=NOR¹¹ y fenilo;
- 15 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C=N, piridinilo, alquilo C₁-C₃, donde el alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno, -OR²⁰ y -CH=NOR²¹;
 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;
 R¹⁰ se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y -(CH₂)₂OCH₃; y
- 20 R¹¹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄.
2. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, donde R¹⁰ es hidrógeno, metilo, etilo o -(CH₂)₂OCH₃.
- 25 3. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1 o 2, donde R¹¹ es hidrógeno o metilo.
4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R²⁰ es hidrógeno, metilo o etilo.
- 30 5. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R²¹ es hidrógeno o metilo.
- 35 6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, -CH₂-fenilo, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂CH=CH₂, tetrahidropirano, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₃F, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₃F, -CH=CH₂, -C≡N, -CH=NOCH₃, -CH₂SCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -CH₂N₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O(CH₂)₂OCH₃, ciclopropilo, piridinilo, -CH(CH₃)OCH₃, pirimidinilo, pirazinilo, -C≡CH, *N*-metil-1,2,4-triazolilo, -CH(OH)CH₃, -CH=NOH y -CH₂OH.
- 40 7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, -CH₂F, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH=NOH, piridinilo, -C≡N y -CH=NHOCH₃.
- 45 8. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R³ es hidrógeno o metilo.
9. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 50 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(4*R*)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(5*S*)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- 55 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-8-[(5*R*)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;

- (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-((*R*)-4-((*R*)-1,2-Dihidroxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- (2*R*,4*S*,4*aS*)-8-((*R*)-4-((*S*)-1,2-Dihidroxietil)-2-oxooxazolidin-3-il)-11-fluoro-2,4-dimetil-2,4,4*a*,6-tetrahidro-1*H*,1'*H*-espiro[isoxazolo[4,5-*g*][1,4]oxazino[4,3-*a*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(3'*H*)-triona;
- 5 (2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-8-((4*S*)-4-[(hidroxiimino)metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,4-dimetil-1,2,4,4*a*-tetrahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-triona;
- (5*R*)-3-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonitrilo; y
- 10 (5*S*)-3-[(2*R*,4*S*,4*aS*)-11-Fluoro-2,4-dimetil-2',4',6'-trioxo-1,1',2,3',4,4',4*a*,6'-octahidro-2'*H*,6'*H*-espiro[1,4-oxazino[4,3-*a*][1,2]oxazolo[4,5-*g*]quinolin-5,5'-pirimidin]-8-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-carbonitrilo,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. El compuesto, o una sal farmacéuticamente del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:

15



;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.
- 25 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de una ADN-girasa bacteriana.

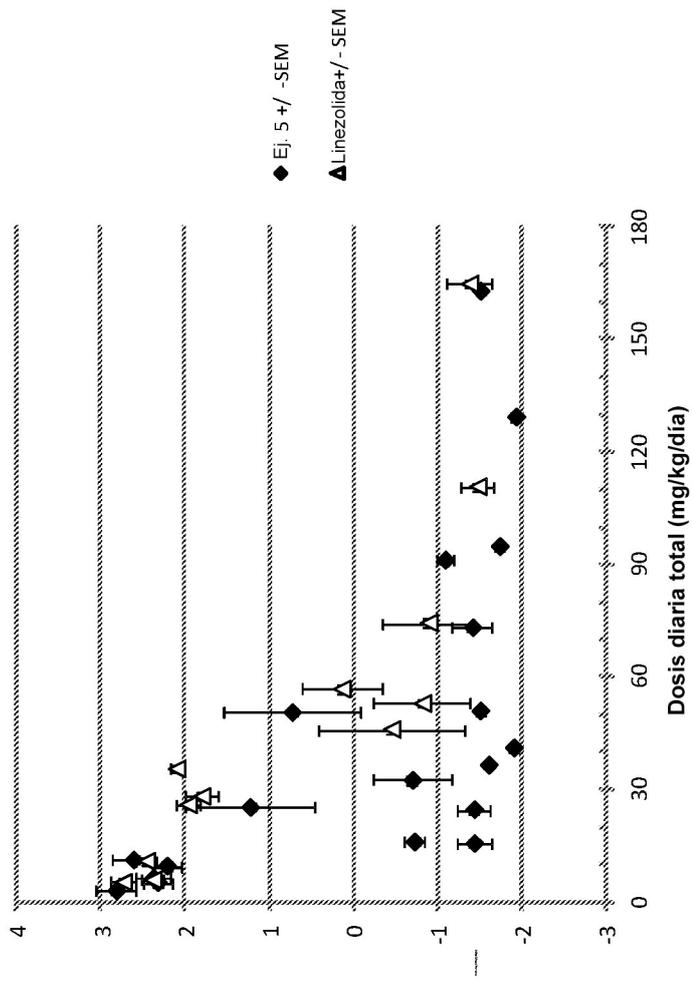


Figura 1

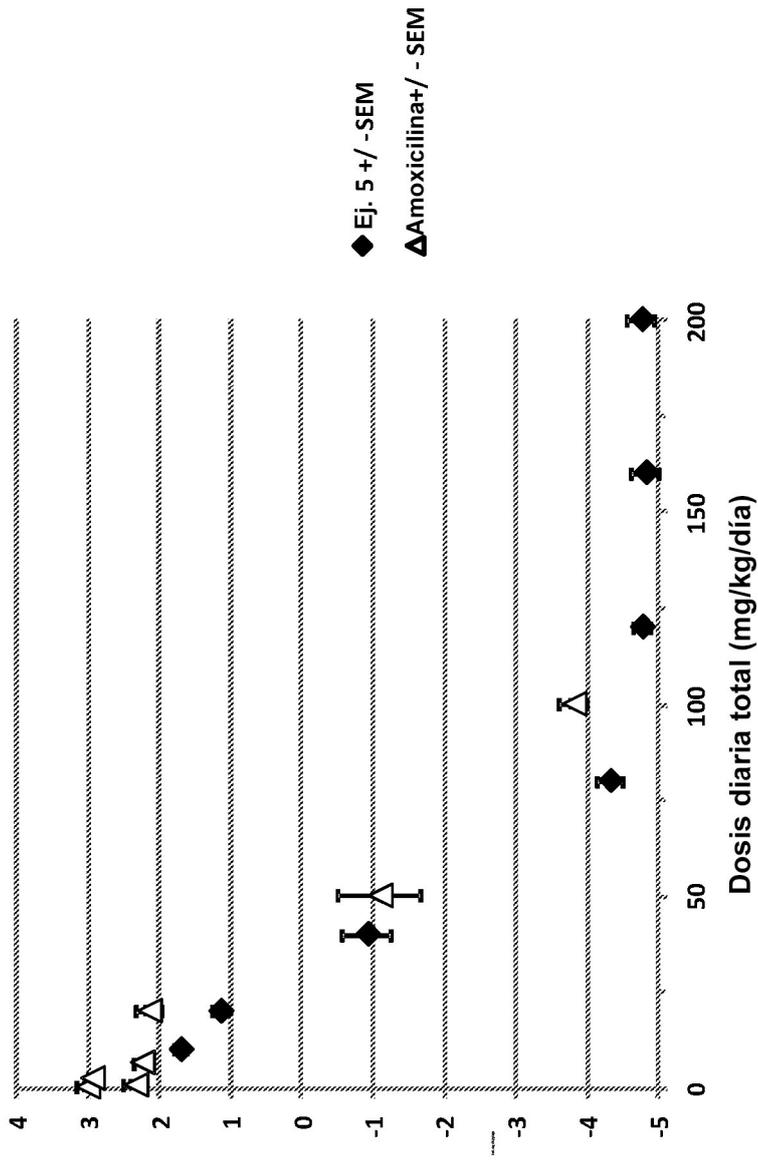


Figura 2