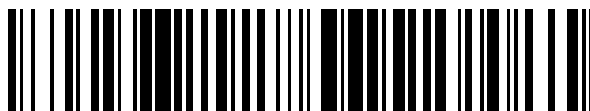


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 930**

51 Int. Cl.:

C07D 471/16 (2006.01)

C07D 498/16 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 455/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2009 E 09712156 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2257551**

54 Título: **Compuestos antibióticos azatricíclicos**

30 Prioridad:

20.02.2008 WO PCT/IB2008/050603

03.10.2008 WO PCT/IB2008/054065

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

09.07.2013

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)

Gewerbstrasse 16

4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;

RUEEDI, GEORG;

SURIVET, JEAN-PHILIPPE y

ZUMBRUNN ACKLIN, CORNELIA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 411 930 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 antibióticos azatricíclicos

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos antibióticos azatricíclicos, a una composición farmacéutica que los contiene, y al uso de estos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas). Estos compuestos son agentes antimicrobianos efectivos útiles contra diversos patógenos humanos y veterinarios, incluyendo, entre otros, las bacterias y micobacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias.

10 El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva de selección sobre los microorganismos, lo que ha resultado en mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerban el problema del desarrollo de resistencia mediante la creación de situaciones de crecimiento lento para los microbios patogénicos, por ejemplo en articulaciones artificiales, y mediante el apoyo de reservorios de huéspedes de largo plazo, por ejemplo, en pacientes con compromiso del sistema inmunitario.

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

– *S. aureus* es resistente a β -lactámicos, quinolonas y ahora incluso a las vancomicina;

– *S. pneumoniae* se está haciendo resistente a la penicilina o a los antibióticos de tipo quinolona e incluso a los nuevos macrólidos;

20 – Los *enterococci* son resistentes a quinolona y a vancomicina y los antibióticos β -lactámicos no son eficaces en contra de estas cepas;

– Las *enterobacteriaceae* son resistentes a cefalosporinas y a quinolonas;

– *P. aeruginosa* es resistente a los β -lactámicos y a quinolonas.

25 Más aún, la incidencia de cepas Gramnegativas resistentes a múltiples fármacos tales como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, está en constante aumento, y nuevos organismos emergentes tales como *Acinetobacter spp.*, que han sido seleccionados durante terapia con los antibióticos actualmente en uso, se están convirtiendo en un verdadero problema en las instalaciones hospitalarias. Por lo tanto, existe una importante necesidad médica por nuevos agentes antibacterianas que venzan los bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos tales como *A. baumannii*, *E. coli* productoras de ESBL y las especies *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* (*Clinical Infectious Diseases* (2006), 42, 657–668).

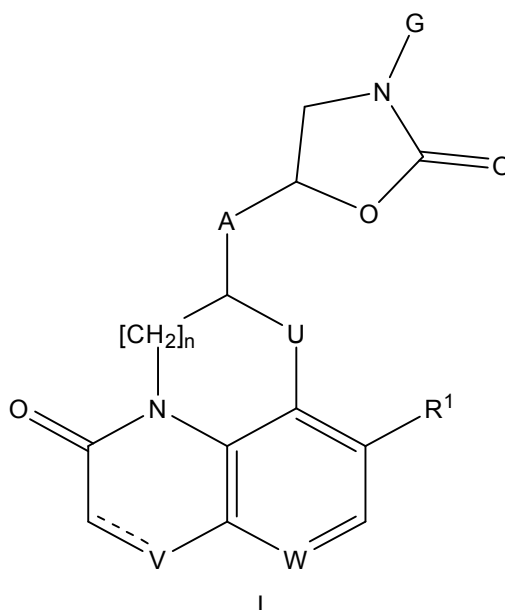
30 De manera adicional, los microorganismos que causan infecciones persistentes están siendo reconocidos cada vez más como agentes causantes o como co-factores de enfermedades crónicas severas tales como úlceras pépticas o enfermedades coronarias.

35 Los compuestos antibióticos azatricíclicos ya se han descrito en el documento WO 2007/071936 y en los documentos WO 2007/122258 (que divulgan derivados 3-oxo-1,2-dihidro-3H-2a,6-diaza-acenaftilen-1-metilo), WO 2007/081597 (que divulga derivados 4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-metilo), WO 2007/115947 (que divulga derivados 3-oxo-5,6-dihidro-3H-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-6-metilo) y WO 2008/003690 (que de manera destacable divulga derivados 1-(7-oxo-5,6,9a,9b-tetrahidro-4H,7H-1,6a-diaza-fenalen-5-il)-piperidin-4-ilo y 1-(5-oxo-2,3,7a,10b-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-il)-piperidin-4-ilo). De manera adicional, WO 2008/116815, WO 2008/125594, WO 2008/120003, WO 2008/128953, WO 2008/128962 y 40 WO 2009/000745 divulgan compuestos antibióticos azatricíclicos adicionales.

Ahora el solicitante ha descubierto una nueva familia de compuestos antibióticos azatricíclicos que corresponden a la fórmula I descrita más adelante en este texto.

A continuación se describen diversas realizaciones de la presente invención:

i) En primer lugar, la invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

n es 0 ó 1;

5 R¹ representa H o F;

U representa CH₂ o, siempre que n sea 1, O o NH;

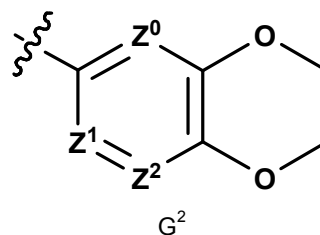
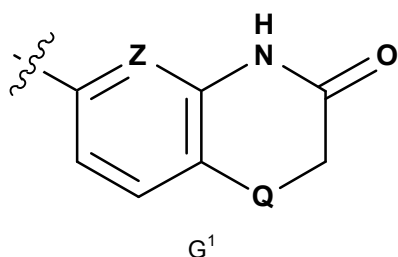
“——” es un enlace o está ausente;

V representa CH o N cuando “——” es un enlace, o V representa CH₂ o NH cuando “——” está ausente (y de manera destacable CH cuando “——” es un enlace o CH₂ cuando “——” está ausente);

10 W representa CH o N;

A es -(CH₂)_p-NH-(CH₂)_q- en donde p es 1 y q es 1 ó 2 o, cuando U representa CH₂ y n es 1, p también puede ser 0 y q entonces es 2;

G representa uno de los grupos G¹ y G² esquematizados a continuación



15 en la que

Z representa N o CH y Q representa O o S; y

Z⁰, Z¹ y Z² cada uno representa CH, o Z⁰ y Z¹ cada uno representa CH y Z² representa N, o Z⁰ representa CH, Z¹ representa N y Z² representa CH o N, o Z⁰ representa N y Z¹ y Z² cada uno representa CH;

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

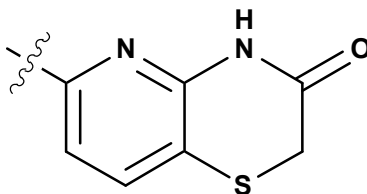
20 Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como

mezclas de estereoisómeros o como diaesterómeros, o de manera preferente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros o de diasterómeros pueden ser separadas en una manera que sea conocida por las personas experimentadas en la técnica.

5 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de las diversas fracciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención y están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a través de la presente memoria descriptiva y de las reivindicaciones, salvo que otra definición expuesta expresamente provea un sentido más amplio o más restringido:

- 10 ❖ El término “alquilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y tert-butilo. El término “(C₁–C_x)alquilo” (x siendo un entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.
- 15 ❖ El término “alcoxilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo y tert-butoxilo. El término “(C₁–C_x)alcoxilo” se refiere a un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.
- ❖ El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor o cloro.

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



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

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

25 Más aún, los grupos del radical divalente A siempre se representan de manera que la parte representada a la izquierda (es decir, el radical $-(CH_2)_p-$ está unido al radical tricíclico de fórmula I, I_{P1}, I_{CE} o I_{CEP1} y de manera tal que la parte representada a la derecha (i.e. el grupo $-(CH_2)_q-$) esté unida al radical G de la fórmula I, I_{P1}, I_{CE} o I_{CEP1}.

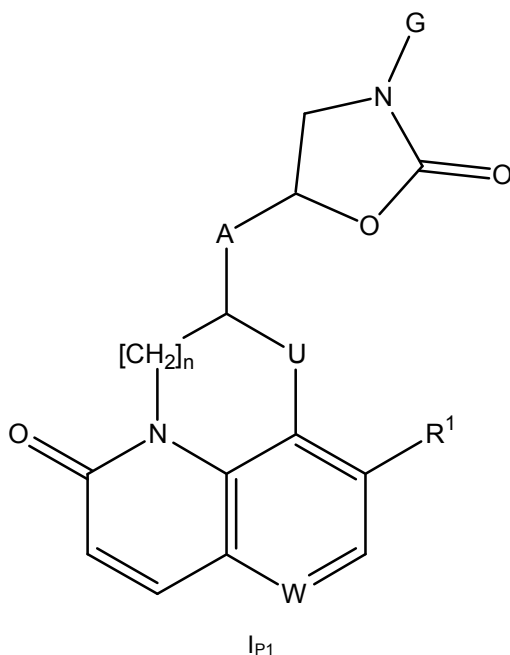
Además, el término “temperatura ambiente”, tal como se lo emplea en este texto se refiere a una temperatura de 25 °C.

30

A excepción respecto de las temperaturas, el término “alrededor de” ubicado antes de un valor numérico “X” se refiere en esta solicitud de patente a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “alrededor de” ubicado antes de una temperatura “Y” se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

35

ii) Por lo tanto, la invención refiere de manera destacable a compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) que también son compuestos de fórmula I_{P1}



en la que

n es 0 ó 1;

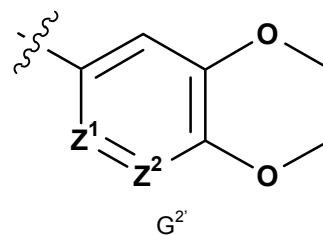
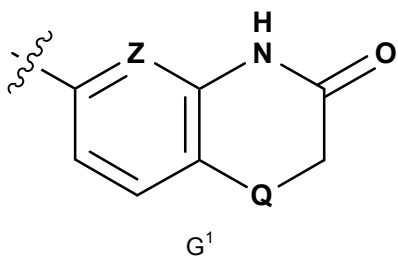
5 R¹ representa H o F;

U representa CH₂ o, siempre que n sea 1, O;

W representa CH o N;

A es $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$ en donde p es 1 y q es 1 ó 2 o, cuando U representa CH₂ y n es 1, p también puede ser 0 y q entonces es 2;

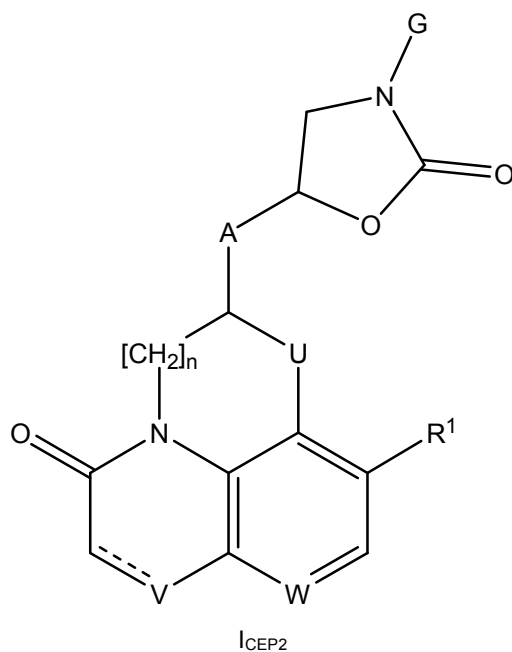
10 G representa uno de los grupos G¹ y G² dibujados a continuación



en donde Z, Z¹ y Z² cada uno representa de manera independiente N o CH y Q representa O o S;

y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de fórmula IP1.

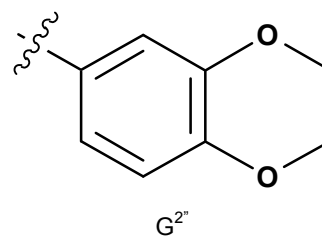
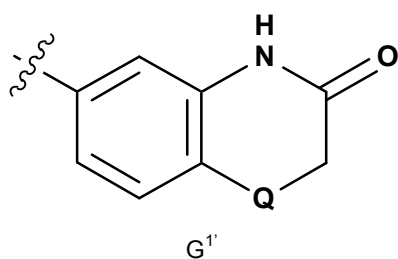
15 iii) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) que también son compuestos de fórmula I_{CEP2}



en la que

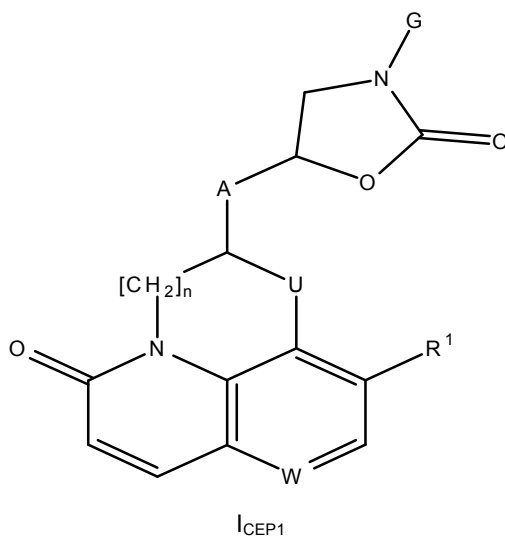
n es 0 ó 1;

- 5 R¹ representa H o F;
 U representa CH₂, o, siempre que n sea 1, O;
 “——” es un enlace o está ausente;
 V representa CH cuando “——” es un enlace o CH₂ cuando “——” está ausente;
 W representa CH o N;
- 10 A es -(CH₂)_p-NH-(CH₂)_q- en donde p es 1 y q es 1 ó 2 o, cuando U representa CH₂ y n es 1, p también puede ser 0 y q entonces es 2;
- G representa uno de los grupos G^{1'} y G^{2'} representados a continuación



en donde Q representa O o S;

- 15 y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de fórmula I_{CEP2}.
- iv) Además la invención se refiere de manera destacable a compuestos de fórmula I_{P1} tal como se definen en la realización ii) que también son compuestos de fórmula I_{CEP1}



en la que

n es 0 ó 1;

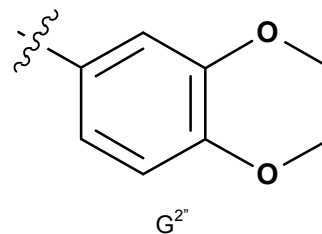
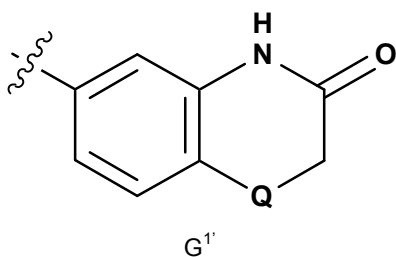
5 R¹ representa H o F;

U representa CH₂, o, siempre que n sea 1, O;

W representa CH o N;

A es $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$ en donde p es 1 y q es 1 ó 2 o, cuando U representa CH₂ y n es 1, p también puede ser 0 y q entonces es 2;

10 G representa uno de los grupos G¹ y G² representados a continuación



en donde Q representa O o S;

y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de fórmula I_{CE}.

15 v) De acuerdo con una realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a iv) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W represente CH.

20 vi) De acuerdo con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a iv) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que W represente N.

vii) De acuerdo con una variante particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R¹ represente H.

- viii) De acuerdo con otra variante particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R^1 represente F.
- 5 ix) Otra realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a viii) anteriores o con sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) en los cuales U representa O.
- x) Aún otra realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) o iii) anteriores, de manera opcional con las características técnicas adicionales de una de las realizaciones v) a viii), o a sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) en los cuales U representa NH.
- 10 xi) Aún otra realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a viii) anteriores o con sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) en los cuales U representa CH_2 .
- xii) De acuerdo con aún otra variante particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xi) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que A representa $-CH_2-NH-CH_2-$ o $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$.
- 15 xiii) De acuerdo con una primera sub-variante de la variante particular xii) anterior, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que A representa $-CH_2-NH-CH_2-$.
- xiv) De acuerdo con una segunda sub-variante de la variante particular xii) anterior, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que A representa $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$.
- 20 xv) De acuerdo con una variante particular adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a viii) o xi) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que A representa $-NH-CH_2-CH_2-$.
- 25 xvi) De acuerdo con una realización principal adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xv) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que G representa el grupo G^1 , o, en las realizaciones que se refieren a las realizaciones iii) o iv), el grupo G^1 .
- 30 xvii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización principal xvi) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que Z, cuando está presente, representa CH y Q representa O o S (de manera destacable S).
- xviii) De acuerdo con aún otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xv) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que G representa el grupo G^2 , o, en las realizaciones que se refieren a la realización ii), serán tales que G representa el grupo G^2 , o, en las realizaciones que se refieren a la realización iii) ó iv), serán tales que G representa el grupo G^2 .
- 35 xix) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización principal xviii) o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que Z^1 y Z^2 cada uno representa CH (y en particular tales que Z^1 y Z^2 cada uno representa CH y Z^0 , cuando está presente, también representa CH).
- 40 xx) De acuerdo con aún otra realización principal adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a viii), xi) a xiv) y xvi) a xix) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n es 0.
- xxi) De acuerdo con aún otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xix) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que n es 1.
- 45 xxii) Una realización particular adicional se refiere a compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) o iii) anteriores, de manera opcional con las características técnicas adicionales de una de las realizaciones v) a xxi), o con sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables), en las cuales V representa CH o N (y preferentemente CH) y "—" es un enlace.
- 50

xxiii) Otra realización particular se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) o iii) anteriores, de manera opcional con las características técnicas adicionales de una de las realizaciones v) a xxi), o con sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables), en las cuales V representa CH₂ o NH (y preferentemente CH₂) y "—" está ausente.

- 5 xxiv) De acuerdo con aún otra realización principal adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xxiii) anteriores o con sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que el estereo-centro en la posición 5 del anillo oxazolidin-2-ona se encuentre en configuración (R).
- 10 xxv) De acuerdo con aún otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xxiii) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que el estereo-centro en la posición 5 del anillo oxazolidin-2-ona se encuentre en la configuración (S).
- 15 xxvi) Los siguientes compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) son particularmente preferidos:
- 2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona;
 - 2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona;
 - 20 - 8-fluoro-6-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona;
 - 8-fluoro-6-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona;
 - 25 - 6-(((R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-8-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona;
 - (R)-9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 8-fluoro-6-{2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona;
 - 30 - (R)-9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 35 - (R)-9-fluoro-2-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a-aza-fenalen-4-ona;
 - 9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a-aza-fenalen-4-ona;
 - 40 - 3-fluoro-5-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-5,6-dihidro-4H-1,6a-diaza-fenalen-7-ona;
 - 3-fluoro-5-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-5,6-dihidro-4H-1,6a-diaza-fenalen-7-ona;
 - 45 - 3-fluoro-5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (S)-9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

- (S)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - (R)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 5 – (S)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - (R)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 10 – 9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 15 – 5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 20 – 2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 2-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
 - 25 – (S)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;
 - (S)-5-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;
 - 30 – 5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;
- así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, entre los cuales los 24 primeros compuestos y sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) constituyen una realización particular y los primeros 12 compuestos y sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) constituyen otra realización particular.
- 35 xxvii) Además, son particularmente preferidos los siguientes compuestos de fórmula I, tal como se definen en la realización i):
 - 2-(R)-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona;
 - 40 – 2-(S)-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona;
 - 2-(R)-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona;
 - 2-(S)-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona;
 - 45 – (6R)-8-fluoro-6-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona;

- (R)-3-fluoro-5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
- (S)-3-fluoro-5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
- 5 – (S)-9-fluoro-2-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (S)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 10 – (R)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (S)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (R)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 15 – (R)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (S)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 20 – (R)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (S)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (R)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 25 – (S)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (R)-5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
- (S)-5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
- 30 – (R)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
- (S)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
- 35 – (R)-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (S)-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (R)-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 40 – (S)-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (R)-2-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 45 – (S)-2-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

– (S)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;

– (S)-5-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-5-il]metil]-amino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;

5 – (R)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;

– (S)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;

10 Así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, entre los cuales los primeros 43 compuestos y sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) constituyen una realización particular y los primeros 24 compuestos y sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) constituyen otra realización particular.

15 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, es decir, de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxvii), son adecuados para usar como compuestos activos en quimioterapia en medicina humana y veterinaria y como sustancias para la conservación de materiales orgánicos e inorgánicos, en particular todo tipo de materiales orgánicos, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

20 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son particularmente activos contra bacterias y organismos similares a bacterias. Por lo tanto, son particularmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos, así como de los trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, y mastoiditis relacionadas con infecciones con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con infección con *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; enfermedades del tracto respiratorio relacionadas con infecciones con *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y de los tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a antibacterianos conocidos tales como, entre otros, beta-lactámicos, vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones no complicadas de la piel y de los tejidos blandos y abscesos, y fiebre puerperal relacionadas con infecciones por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos C-F de estreptococos (estreptococos *minute colony*), *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; enfermedades agudas no complicadas del tracto urinario relacionadas con infecciones con *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos coagulasa-negativos o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infecciones con *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades relacionadas con toxinas relacionadas con infecciones con *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome del *shock* tóxico), o estreptococos de los grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con infecciones por *Helicobacter pilori*; síndromes febriles sistémicos relacionadas con infecciones por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infecciones por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con infecciones con *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; complejo diseminado *Mycobacterium avium* (MAC) enfermedades relacionadas con infecciones por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionadas con infecciones con *Campilobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infecciones con *Cryptosporidium spp.*; infecciones odontogénicas relacionadas con infecciones con estreptococos *viridans*; tos persistente relacionada con infecciones con *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infecciones con *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis o enfermedades cardiovasculares relacionadas con infecciones con *Helicobacter pilori* o *Chlamydia pneumoniae*.

50 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención además son útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias, tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.* incluyendo *Acinetobacter baumannii*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes* y *bacterioide spp.* De manera adicional, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención son útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones tal como las mediadas por *Clostridium difficile*.

Además, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento de infecciones producidas por protozoos causadas por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania spp.*

La presente lista de patógenos solo debe interpretarse como ejemplo, y de ninguna manera como limitante.

- 5 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son útiles para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

10 En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de infecciones bacterianas seleccionadas en el grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y de los tejidos blandos (ya sea que estén complicados o no), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en el hospital), bacteriemia, endocarditis, infecciones intra-abdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones con *Clostridium difficile*, infecciones del tracto urinario, infecciones transmitidas sexualmente, infecciones de un cuerpo externo, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones tóxicas, infecciones oftalmológicas, tuberculosis y enfermedades tropicales (por ejemplo, malaria), y de manera destacable para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, enfermedades de la piel y de los tejidos blandos (ya sea que estén complicadas o no), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en el hospital) y bacteriemia.

- 15 20 Así como en humanos, las infecciones bacterianas también pueden ser tratadas empleando los compuestos de fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies tales como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

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

- 25 Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto de fórmula I hace también referencia a las sales (y de manera especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea conveniente y apropiado.

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

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

35 La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que sea familiar a las personas experimentadas en la técnica (ver por ejemplo, *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición (2005), parte 5, "*Pharmaceutical Manufacturing*" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula I descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica en conjunto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y si se desea, los adyuvantes farmacéuticos acostumbrados.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente, procedimiento que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, se refiere a un procedimiento como tal en el cual la infección bacteriana se selecciona del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y de los tejidos blandos (ya sea que estén complicadas o no), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en el hospital), bacteriemia, endocarditis, infecciones intraabdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones con *Clostridium difficile*, infecciones del tracto urinario, enfermedades transmitidas sexualmente, infecciones de cuerpos extraños, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones tóxicas, infecciones oftalmológicas, tuberculosis y enfermedades tropicales (por ejemplo, malaria), y de manera destacable en las cuales la infección bacteriana es seleccionada del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y de los tejidos blandos (ya sea complicadas o no complicadas), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en el hospital) y bacteriemia.

45 50 Además, cualquier preferencia indicada por los compuestos de fórmula I (ya sea los compuestos en sí mismos, las sales de los mismos, composiciones que contengan los compuestos o las sales de los mismos, los usos de las sales o de las mismas, etc.) se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I_{CE}.

Más aún, los compuestos de fórmula I también puede usarse para propósitos de limpieza, por ejemplo, para retirar microbios patogénicos y bacterias desde instrumentos quirúrgicos o para hacer aséptica una habitación o un área. Para tales propósitos, los compuestos de fórmula I podrían estar contenidos en una solución o en una formulación para aerosol.

- 5 Los compuestos de fórmula I pueden producirse de acuerdo con la presente invención empleando los procedimientos descritos a continuación en este texto.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTO DE FÓRMULA I

Abreviaturas:

Las siguientes abreviaturas se usan en la presente memoria descriptiva y en los ejemplos:

10	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
	app.	aparente
	aq.	acuoso
	AD-mix α	(DHQ) ₂ PHAL, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ .2H ₂ O
15	AD-mix β	(DHQD) ₂ PHAL, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ .2H ₂ O
	Alloc	aliloxicarbonilo
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	Bn	bencilo
	a	ancho
20	Cbz	benciloxicarbonilo
	CC	cromatografía de columna sobre gel de sílice
	CDI	1,1'-carbonoldiimidazol
	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
25	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DCE	1,2-dicloroetano
	DEAD	dietilazodicarboxilato
	(DHQ) ₂ PHAL	1,4-bis(dihidroquinin)ftalazina
30	(DHQD) ₂ PHAL 1	,4-bis(dihidroquinidin)ftalazina
	DIAD	diisobutilazodicarboxilato
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPA	N,N-diisopropilamina
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
35	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	1,2-DME	1,2-dimetoxietano

	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPEphos	bis(2-difenilfosfinofenil)éter
	DPPA	difenil fosforil azida
5	dppf	1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
	EA	acetato de etilo
	EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida
	eq	equivalente
	ESI	ionización de aerosol de electrones
10	Et	etilo
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	HATU	hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
	Hept	heptano
	Hex	hexano
15	HOBT	hidroxibenzotriazol
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
	LDA	diisopropilamida de litio
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	Me	metilo
20	MeCN	acetonitrilo
	min	minutos
	Ms	metansulfonilo
	nBu	n-butilo
	NMO	N-metilmorfolin-N-óxido
25	NMP	N-metilpirrolidona
	Pd/C	paladio en carbono
	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	PPh ₃ O	óxido de trifenilfosfina
30	PTT	tribromuro de feniltrimetilamonio
	Pyr	piridina
	cuant.	cuantitativo
	rac	racémico/a
	rt	temperatura ambiente
35	sat.	saturado

TBAF	fluoruro de tetrabutil amonio
TBDMS	terc-butildimetilsililo
TBDMSOTf	terc-butildimetilsililtrifluorometansulfonato
TBDPS	terc-butildifenilsililo
5 TBME	terc-butilmetiléter
tBu	terc-butilo
TEA	triethylamina
TEMPO	2,2,4,4-tetrametilpiperidin-1-oxilo
Tf	trifluorometansulfonilo (trifilo)
10 TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Ts	p-toluensulfonilo
% p	porcentaje en peso

15 Procedimientos generales de síntesis:

Procedimiento general de síntesis 1: alquilación de una amina:

20 Se hace(n) reaccionar amonio o el(los) derivado amina apropiado ya sea con los derivados apropiados que tengan un grupo lateral L², L³ o L⁴, en donde L², L³ o L⁴ representan OMs, OTf, OTs, Cl, Br o I, o con un halogenuro alilo u homoalilo en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃ o de una base orgánica tal como TEA en un disolvente tal como THF entre 0 °C y +80 °C. Se pueden encontrar detalles adicionales en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2^a edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, (1999). Sección aminas p.779.

Procedimiento general de síntesis 2: activación de un alcohol:

25 El alcohol se hizo reaccionar con MsCl, TfCl o TsCl en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA o Pyr en un disolvente aprótico seco tal como DCM, THF o Pyr entre -10 °C y temperatura ambiente. De manera alternativa, el alcohol también puede hacerse reaccionar con Ms₂O or Tf₂O. El intermedio activado puede transformarse aún más en su derivado yodo o bromo mediante reacción del alcohol activado con NaI o NaBr en un disolvente tal como acetona.

Procedimiento general de síntesis 3: dihidroxilación:

30 El diol se obtuvo mediante dihidroxilación del derivado etilénico correspondiente empleando una cantidad catalítica de tetróxido de osmio en presencia de un co-oxidante tal como NMO en un disolvente acuoso tal como una mezcla acetona-agua o DCM-agua (ver Cha, J.K. *Chem. Rev.* (1995), **95**, 1761-1795). Los cis-dioles quirales se obtuvieron mediante el uso de AD-mix α o de AD-mix β en presencia de metansulfonamida en una mezcla agua/2-metil-2 propanol tal como se describe en *Chem. Rev.* (1994), **94**, 2483. El sentido de la inducción se apoya en el
35 ligando quiral contenido en la mezcla AD, ya sea un ligando basado en dihidroquinina en el AD-mix α o un ligando basado en dihidroquinidina en el AD-mix β.

Procedimiento general de síntesis 4: reducción de éster:

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

Procedimiento general de síntesis 5: oxidación de alcoholes/ aldehídos en ácidos:

Los alcoholes pueden ser oxidados directamente en sus ácidos correspondientes mediante una variedad de procedimientos tal como se describe en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados p.1646–1648. Entre ellos, frecuentemente se emplean [bis(acetoxi)yodo]benceno en presencia de TEMPO, los reactivos Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$), NaIO_4 en presencia de RuCl_3 o KMnO_4 .

Los aldehídos pueden ser oxidados en sus ácidos correspondientes mediante una variedad de procedimientos tal como se describe en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados, p.1653–1655. Entre ellos, frecuentemente se emplean KMnO_4 en una mezcla acetona-agua (ver *Synthesis* (1987), **85**) o clorito de sodio en 2-metil-2-propanol en presencia de 2-metil-2-buteno (ver *Tetrahedron* (1981), **37**, 2091–2096).

Procedimiento general de síntesis 6: Reacción de Mitsunobu:

El alcohol se hizo reaccionar con diferentes nucleófilos tales como fenoles, ftalimida o ácido hidrazóico (generado a partir de NaN_3 en un medio ácido) en presencia de PPh_3 y DEAD o DIAD en un disolvente tal como THF, DMF, DCM o 1,2-DME entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$ tal como lo revisado por O. Mitsunobu, en *Synthesis* (1981), **1**.

Procedimiento general de síntesis 7: Eliminación de grupos protectores de hidroxilo:

Los grupos éter de sililo son retirados ya sea empleando fuentes de anión fluoruro tales como TBAF en THF entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $+40\text{ }^\circ\text{C}$ o HF en MeCN entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $+40\text{ }^\circ\text{C}$ o empleando condiciones ácidas tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH. Procedimientos adicionales para la eliminación de los grupos TBDMS y TBDPS se presentan en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (1999), 133–139 y 142–143 respectivamente (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). En n T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (1999), 23–147 (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.) se presentan procedimientos generales adicionales para la eliminación de grupos protectores de alcohol. En el caso particular del grupo protector alquilcarboxilo, el alcohol libre puede ser obtenido mediante la acción de una base inorgánica tal como K_2CO_3 en un disolvente tal como MeOH.

Procedimiento general de síntesis 8: aminación reductora:

Una solución de amina (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en DCE/MeOH 1:1 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, posiblemente en presencia de un desecante tal como MgSO_4 o tamices moleculares de 3Å. Se añadió NaBH_4 (2–5 eq.) y se permitió que la reacción continuara durante una hora. De manera alternativa, se trató una solución de amina (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en DCE/MeOH 1:1 (10 mL) con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2 eq).

Procedimiento general de síntesis 9: eliminación de los grupos amino protectores:

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

Procedimiento general de síntesis 10: protección de alcoholes:

Los alcoholes están protegidos como éteres de sililo (frecuentemente éteres TBDMS o TBDPS). El alcohol se hizo reaccionar con el reactivo cloruro de sililo requerido (TBDMSCl o TBDPSCl) en presencia de una base tal como imidazol o TEA en un disolvente tal como DCM o DMF entre $+10\text{ }^\circ\text{C}$ y $+40\text{ }^\circ\text{C}$. Se han descrito estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de alcohol en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (1999), 23–147 (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento general de síntesis 11: formación de aldehídos:

Los alcoholes se pueden transformar en sus aldehídos correspondientes mediante oxidación en condiciones de Swen (ver D. Swern *et al.*, *J. Org. Chem.* (1978), **43**, 2480–2482) o de Dess Martin (ver D.B. Dess y J.C. Martin, *J. Org. Chem.* (1983), **48**, 4155) respectivamente. Procedimientos adicionales se describen en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección aldehídos y cetonas, pág.1235–1236 y 1238–1246.

Procedimiento general de síntesis 12: protección de amina:

Frecuentemente, las aminas están protegidas como carbamatos tales como Alloc, Cbz, Boc o Fmoc. Se obtienen mediante la reacción de la amina con un cloroformiato de alilo o de bencilo, dicarbonato de diterc-butilo o FmocCl en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También se pueden proteger como derivados N-bencilo mediante reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como Na₂CO₃ o TEA. De manera alternativa, los derivados N-bencilo se obtienen mediante aminación reductora en presencia de benzaldehído y de un reactivo borohidruro tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃ en un disolvente tal como MeOH, DCE o THF. Se han descrito estrategias adicionales para la introducción de otros grupos protectores de amina en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^ª edición (1999), 494–653 (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

10 Procedimiento general de síntesis 13: formación de oxazolidinona:

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

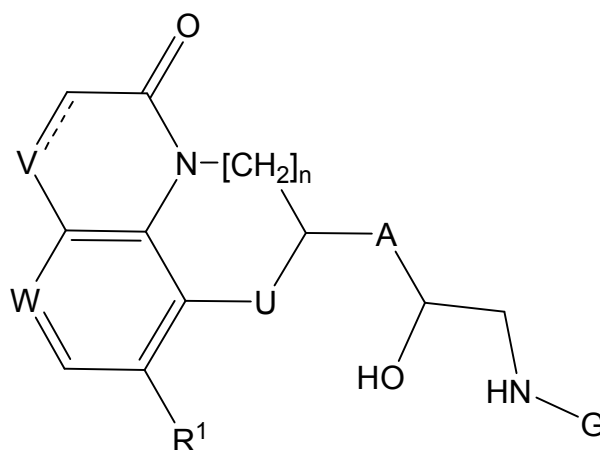
Procedimientos generales de preparación:

Preparación de los compuestos de fórmula I:

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los procedimientos presentados a continuación, mediante los procedimientos en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes concretos usados pero los expertos en la técnica pueden determinar estas condiciones mediante procedimientos de optimización rutinarios.

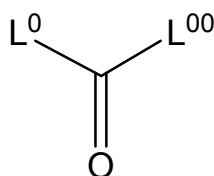
Las secciones a) hasta h) a continuación describen procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula I. Si no se indica de otra manera, los grupos genéricos o enteros R¹, U, V, W, A, n, p, q, G, G¹, G², Z, Z⁰, Z¹, Z² y Q son tal como se define para la fórmula I. Los procedimientos generales de síntesis empleados de manera repetida a través del texto a continuación son referenciados y descritos en la sección anterior titulada "Procedimientos general de síntesis".

a) Los compuestos de fórmula I pueden producirse de acuerdo con la presente invención mediante la reacción de los compuestos de fórmula II



II

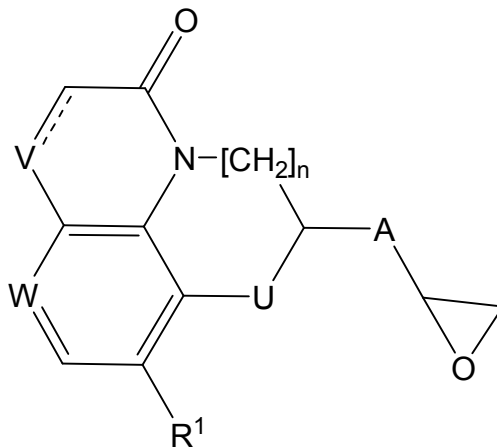
en la que U es CH₂, O o NPG⁰, siendo PG⁰ un grupo protector para una función amina tal como Boc o Cbz, con los derivados ácido carbónico de fórmula III



III

en la que L^0 y L^{00} ambos representan cloro, $OCCl_3$, imidazolilo o succinimidiloxilo, o L^0 representa cloro y L^{00} representa $OCCl_3$, seguido si es necesario por la eliminación del grupo protector PG^0 de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 9.

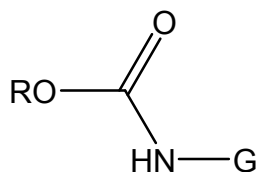
b) Los compuestos de fórmula I también pueden obtenerse mediante la reacción de los compuestos de fórmula IV



5

IV

en la que U es CH_2 , O o NPG^0 , siendo PG^0 un grupo protector para una función amino tal como Boc o Cbz, con los aniones de los los compuestos de fórmula V

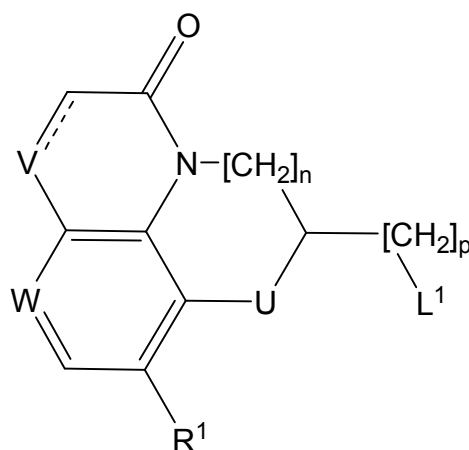


10

V

en la que R representa alquilo o bencilo, generados con una base tal como KHMDS o tert-butilato de litio, si es necesario seguido por la eliminación del grupo protector PG^0 de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 9.

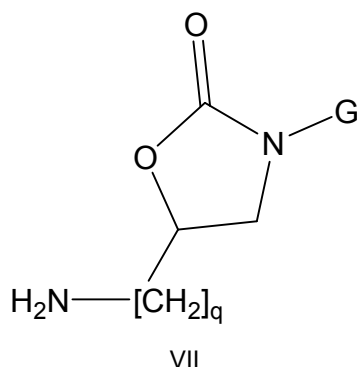
c) Los compuestos de fórmula I además pueden obtenerse mediante la reacción de los compuestos de fórmula VI



15

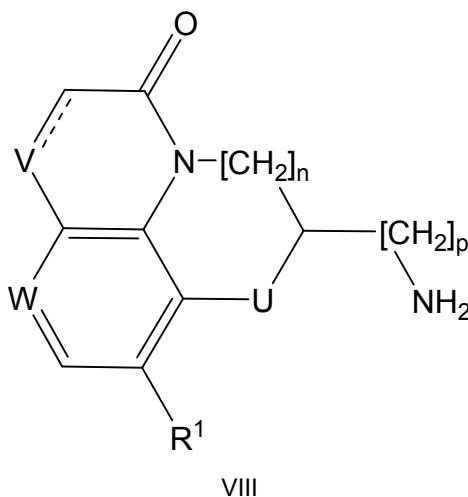
VI

en la que U es CH_2 , O o NPG^0 , siendo PG^0 un grupo protector para una función amino tal como Boc o Cbz, y L^1 representa un halógeno tal como cloro o bromo, o un grupo OSO_2R^a en el cual R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo, con los compuestos de fórmula VII



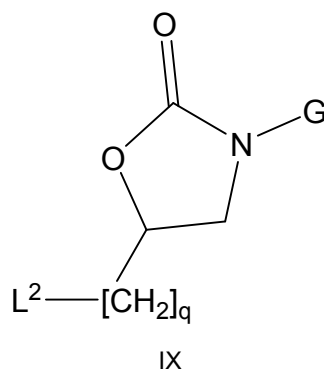
en donde q es el entero 1 ó 2, seguido de la eliminación, si es necesario, del grupo protector PG⁰ de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 9.

- 5 d) Además los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante la reacción de los compuestos de fórmula VIII



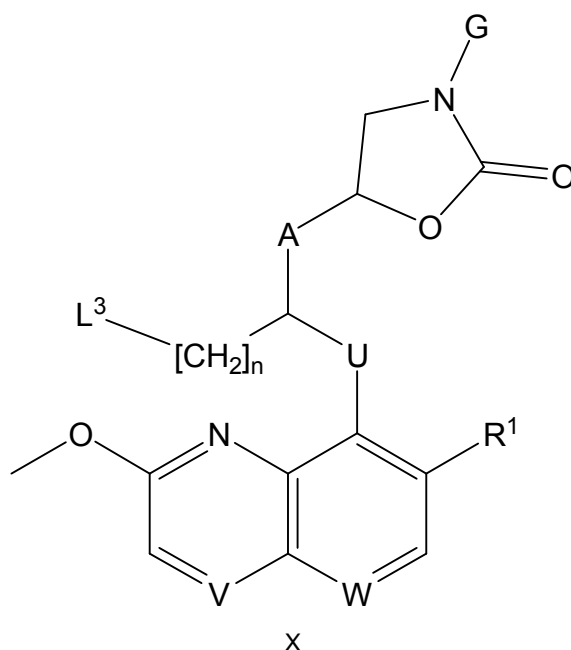
en la que U es CH₂, O o NPG⁰, siendo PG⁰ un grupo protector para una función amino tal como Boc o Cbz, con los compuestos de fórmula IX

10

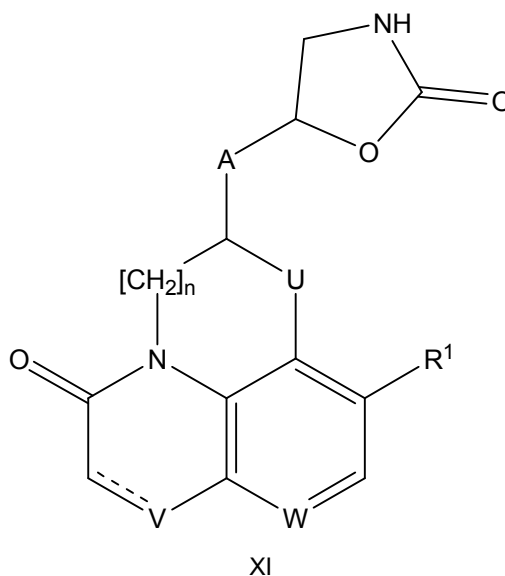


en la que L² representa un halógeno tal como yodo o bromo, o un grupo OSO₂R^a en el cual R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo, y q es el entero 1 ó 2, seguido si es necesario de la eliminación del grupo protector PG⁰ de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 9.

- 15 e) Además, los compuestos de fórmula I en los cuales V representa CH o N y “——” es un enlace también pueden obtenerse mediante el cierre del anillo de los compuestos de fórmula X



- 5 en la que L^3 representa un halógeno tal como yodo o bromo, o un grupo OSO_2R^a en el cual R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo, U es CH_2 , O o NPG^0 , siendo PG^0 un grupo protector para una función amino tal como Boc o Cbz, n es el entero 0 ó 1 (siempre que cuando U representa O o NPG^0 , n es 1), y el grupo amino en A está ya sea libre o protegido con un grupo protector PG tal como Boc o Cbz en un disolvente tal como tolueno entre 80 °C y 120 °C. La reacción se lleva a cabo de mejor manera con el grupo amino en A siendo protegido de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 12. El o los grupos amino protectores pueden ser retirados después de la ciclización de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 9.
- 10 f) Además, los compuestos de fórmula I en los cuales U es CH_2 , O o NH pueden obtenerse mediante la reacción de los compuestos de fórmula XI



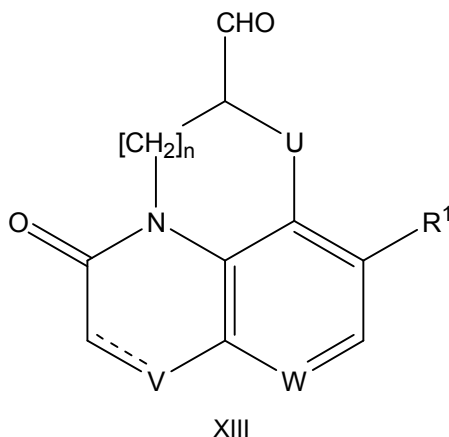
- 15 en la que U es CH_2 , O o NPG^0 , siendo PG^0 un grupo protector para una función amino tal como Boc o Cbz, con los compuestos de fórmula XII



en la que L^4 representa OTf o halógeno tal como cloruro, bromuro o yoduro. Esta reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones descritas para la N-arilación catalizada con metal de 2-oxazolidinonas o amidas, en particular empleando CuI y 1,1,1-tris(hidroximetil)etano en presencia de Cs_2CO_3 (*Org. Lett.* (2006), **8**, 5609–5612), o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y DPEphos en presencia de K_3PO_4 , y si es necesario, seguido por la eliminación del grupo protector PG^0 de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 9.

5

g) Los compuestos de fórmula I en la que A es $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_q$ también pueden obtenerse mediante la reacción bajo condiciones de aminación reductora (ver el procedimiento general de síntesis 8) de un compuesto de fórmula XIII



10 en la que U es CH_2 , O o NPG^0 , siendo PG^0 siendo Boc, con una amina de fórmula VII tal como se describe anteriormente en la que q es 1 ó 2, seguido si es necesario por la eliminación del protector PG^0 de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 9.

h) Más aún, los compuestos de fórmula I en los cuales V representa CH_2 o NH y “——” está ausente pueden obtenerse mediante hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C de los compuestos correspondientes de fórmula I en los cuales V representa CH o N y “——” es un enlace.

15

Los compuestos de fórmula I así obtenidos pueden, si se desea, convertirse en sus sales, y de manera destacable en sus sales farmacéuticamente aceptables.

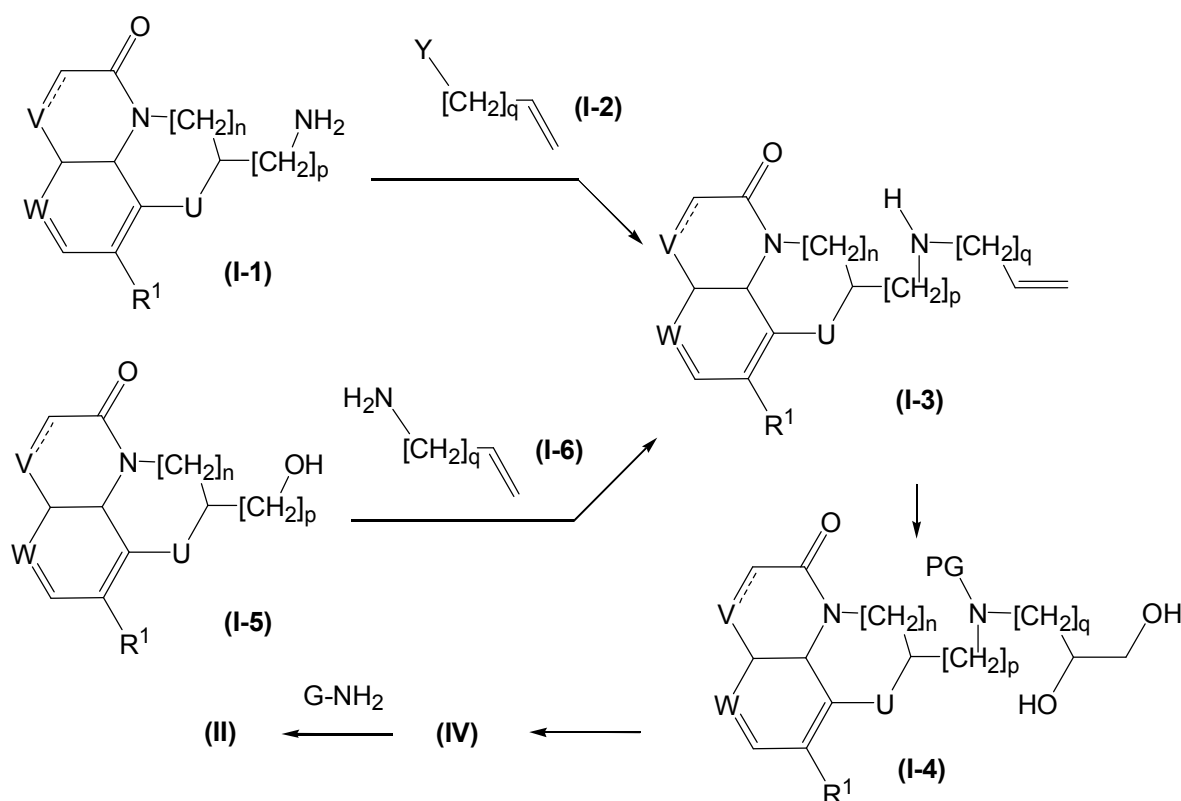
Además, cada vez que los compuestos de fórmula I se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse empleando procedimientos conocidos por las personas experimentadas en la técnica: por ejemplo, mediante formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC sobre una fase quiral estacionaria tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5–10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o una columna AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o en ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y eluyente B (hexano), a una tasa de flujo de 0,8 a 150 mL/min. Cuando los compuestos de fórmula I se obtengan en lforma de mezclas de diastereoisómeros, los diastereoisómeros pueden separarse empleando procedimientos conocidos por las personas experimentadas en la técnica, por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice, HPLC o cristalización de sus sales correspondientes.

20

25

Preparación de los compuestos de fórmulas II y IV:

Los compuestos de fórmulas II y IV pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

En el Esquema 1, Y representa un halógeno tal como yodo o bromo o el grupo OSO₂R^a en el cual R^a es alquilo, trifluorometilo o toliilo, y PG representa un grupo amino protector tal como Cbz or Boc.

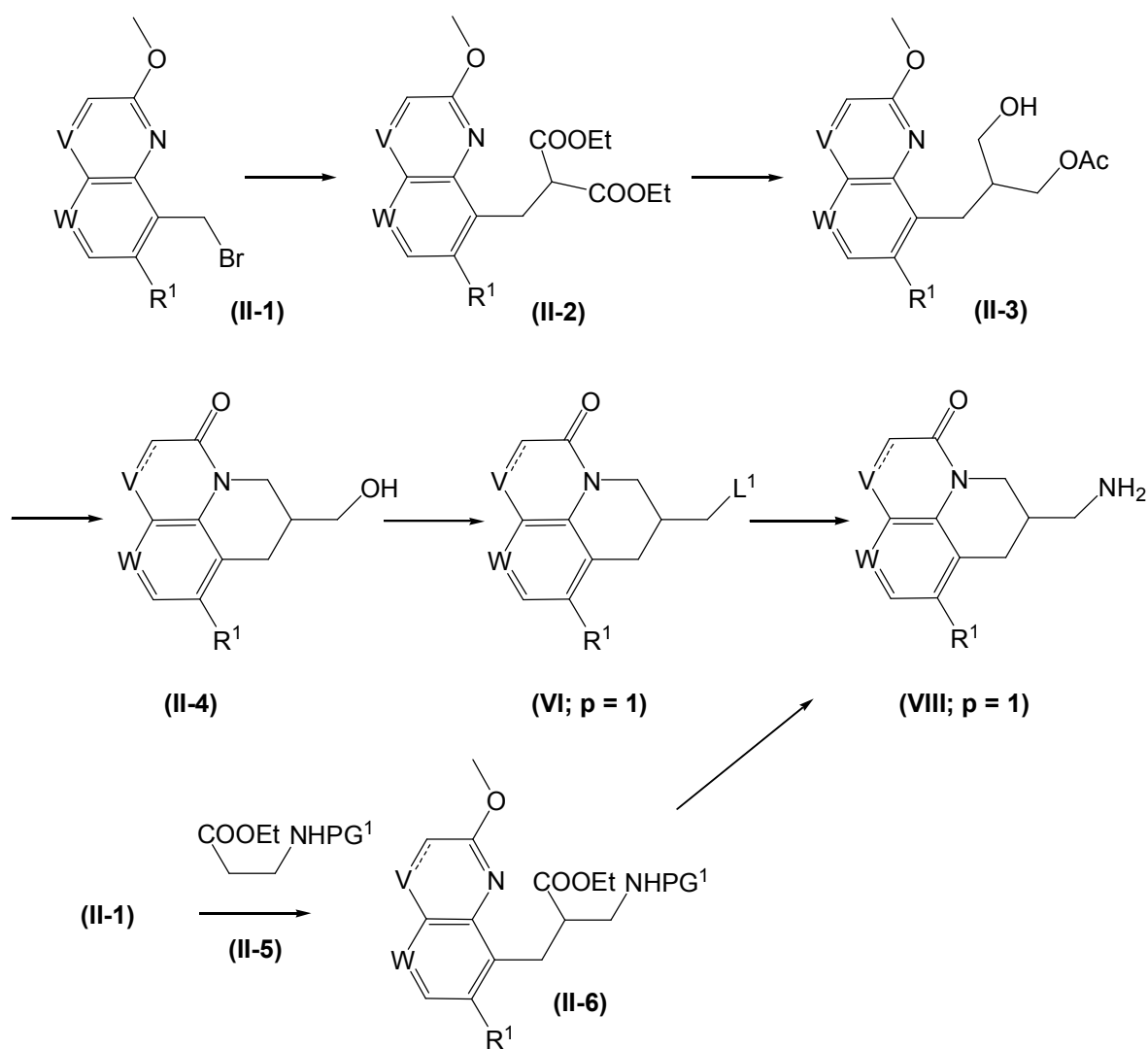
- 5 Los compuestos de fórmula I-1 pueden alquilarse con los derivados de fórmula I-2 en los cuales Y representa un halógeno o un grupo OSO₂R^a en el cual R^a es alquilo, trifluorometilo o toliilo de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 1. De manera alternativa, los alcoholes de fórmula I-5 pueden activarse de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2 y se los puede hacer reaccionar con las aminas de fórmula I-6 siguiendo el procedimiento general de síntesis 1. En una variante adicional los compuestos de fórmula XIII pueden hacerse reaccionar con las aminas de fórmula I-6 bajo condiciones de aminación reductora (procedimiento general de síntesis 8) obteniéndose los compuestos de fórmula I-3 en los cuales p representa 1. Los derivados no saturados de fórmula I-3 pueden entonces transformarse en los dioles correspondientes de fórmula I-4 después de una protección previa del grupo amino de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 12 y cis-dihidroxilación con OsO₄/NMO siguiendo el procedimiento general de síntesis 3 o tal como se describe en *Tetrahedron Lett.* (1976), **23**, 1973-76. Los epóxidos de fórmula IV pueden obtenerse después de mesilación o tosilación, cierre de anillo bajo condiciones básicas tales como K₂CO₃ o MeONa y eliminación del grupo amino protector siguiendo el procedimiento general de síntesis 9. En el caso en que se requieran epóxidos quirales, se los puede obtener mediante resolución hidrolítica cinética (HKR) catalizada mediante complejo quiral (salen)-Co(III) (por ejemplo, [(R,R)-N,N'-bis(3,5-di-tert-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexandiaminato(2-)]cobalto(III)) de la mezcla racémica de epóxidos tal como lo describe Jacobsen *et al.* en *J. Am. Chem. Soc.* (2002), **124**, 1307-1315 y *Science* (1997), **277**, 936-938. De manera alternativa, los epóxidos quirales pueden también obtenerse a partir de los derivados etilénicos de fórmula I-3 mediante ya sea epoxidación quiral Shi empleando una cetona quiral tal como se describe en *Acc. Chem. Res.* (2004), **37**, 488-496 o mediante dihidroxilación quiral (ver el procedimiento general de síntesis 3). Además, los epóxidos de fórmula IV se pueden hacer reaccionar con las aminas de fórmula G-NH₂, obteniéndose los compuestos de fórmula II.

25 Preparación de los compuestos de fórmula V:

Los carbamatos de fórmula V pueden prepararse a partir de las aminas correspondientes de fórmula G-NH₂ de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 12.

Preparación de los compuestos de fórmulas VI y VIII:

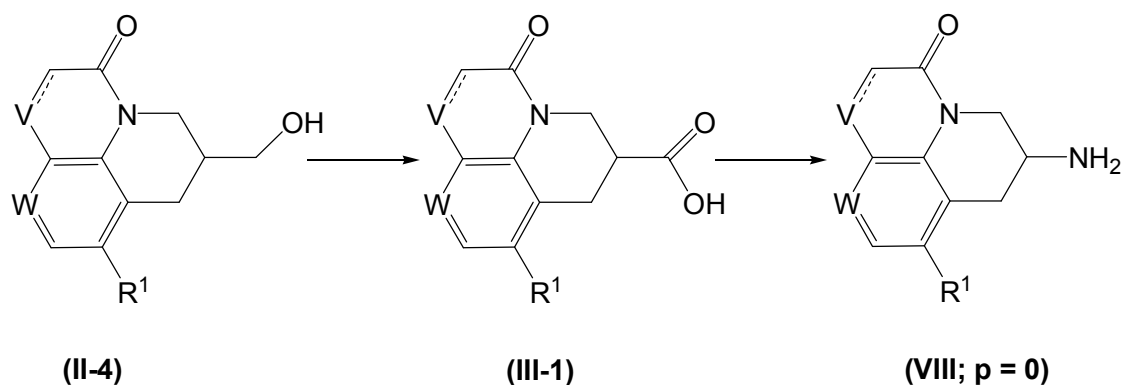
- 30 Los compuestos de fórmulas VI y VIII en las que U representa CH₂, n es 1 y p es 1 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 2 a continuación.



En el esquema 2, L^1 representa un halógeno tal como yodo o bromo o el grupo OSO_2R^a en el cual R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo y PG^1 es un grupo protector para una función amino tal como Boc o Cbz.

- 5 Los derivados bromometilo de fórmula II-1 se pueden hacer reaccionar con malonato de dietilo en presencia de una base tal como NaH. Los diésteres resultantes de fórmula II-2 pueden ser reducidos en sus dioles correspondientes con un reactivo hidruro de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 4. Los dioles resultantes pueden entonces ser hechos reaccionar de manera secuencial con ortoacetato de trimetilo en presencia de trazas de TsOH y a continuación con AcOH acuoso, obteniéndose los alcoholes de fórmula II-3. Estos alcoholes pueden ser transformados en su mesilato, tosilato, triflato o derivado halogenuro correspondiente empleando el procedimiento general de síntesis 2 antes de que se cierre su anillo mediante calentamiento en tolueno a reflujo y finalmente tratando con K_2CO_3 en un alcohol para transformar los acetatos intermedios en los alcoholes de fórmula II-4. Los alcoholes de fórmula II-4 pueden ser transformados en sus derivados mesilato, tosilato o triflato correspondientes (VI; $L^1 = OSO_2R^a$) de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2 o en sus derivados halogenados correspondientes (VI; $L^1 = \text{halógeno}$) seguido de reacción con NaN_3 y reacción con PPh_3 /agua, obteniéndose las aminas de fórmula VIII ($p = 1$). Los compuestos de fórmula VIII también pueden obtenerse mediante la reacción de derivados bromometilo de fórmula II-1 con los β -amino ésteres de fórmula II-5 en presencia de una base fuerte tal como LiHMDS. Los ésteres resultantes de fórmula II-6 pueden reducirse en los alcoholes correspondientes con un reactivo hidruro de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 4, activado siguiendo el procedimiento general de síntesis 2 cierre térmico del anillo. El grupo amino protector en el intermedio tricíclico puede entonces ser retirado de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 9, obteniéndose los compuestos de fórmula VIII. Los compuestos de fórmulas II-4, VI, VIII y II-6 en los cuales "—" está ausente pueden obtenerse mediante la hidrogenación de los compuestos correspondientes en los cuales "—" es un enlace.
- 10
- 15
- 20

Los compuestos de fórmula VIII en los cuales U representa CH₂, n es 1 y p es 0 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 3 a continuación.

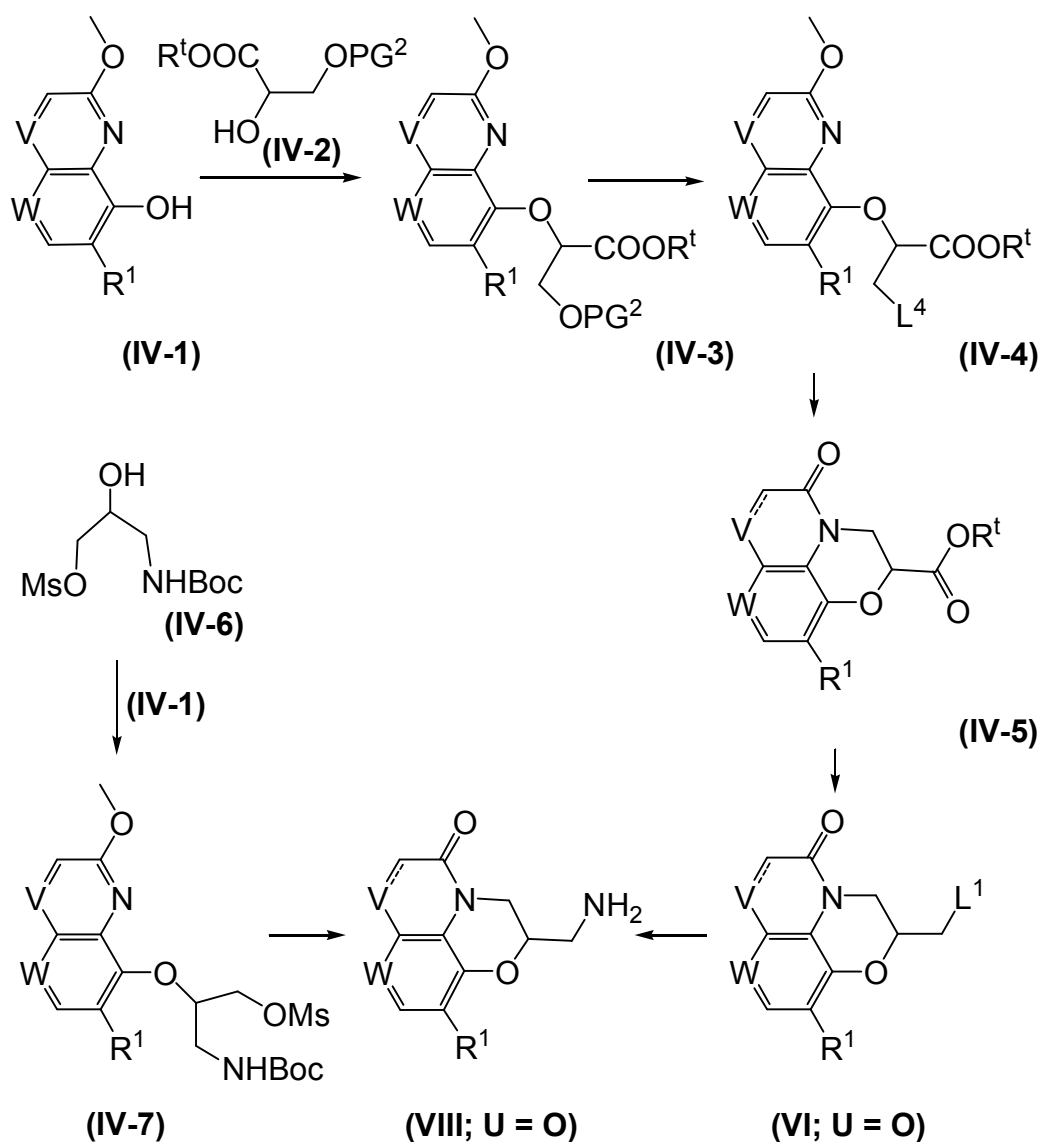


Esquema 3

5

Los alcoholes de fórmula II-4 pueden ser oxidados (Esquema 3) en los ácidos carboxílicos correspondientes siguiendo el procedimiento general de síntesis 5. Los ácidos resultantes de fórmula III-1 pueden ser transformados en los derivados amino de fórmula VIII después de reacción con DPPA y calentamiento del intermedio derivado azidocarbonilo en presencia de agua.

10 Los compuestos de fórmulas VI y VIII en los cuales U representa O y p es 1 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 4 a continuación.



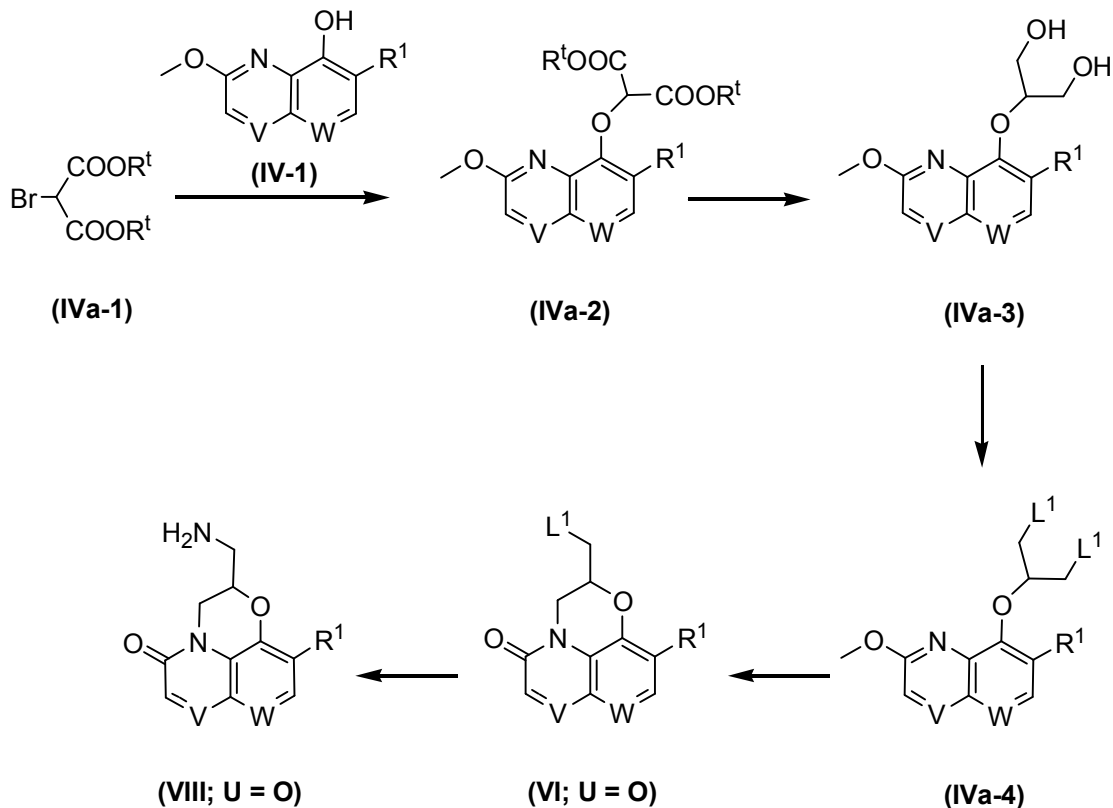
Esquema 4

En el esquema 4, R^t representa alquilo o bencilo, PG² representa un grupo hidroxil protector tal como TBDMS o TBDPS y cada uno de L¹ y L⁴ representa de manera independiente un halógeno tal como yodo o bromo o el grupo OSO₂R^a en donde R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo.

Los derivados fenol de fórmula IV-1 se pueden hacer reaccionar siguiendo el procedimiento general de síntesis 6 con los alcoholes de fórmula IV-2. El grupo hidroxil protector en los compuestos de fórmula IV-3 puede ser retirado de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 7 y los alcoholes resultantes pueden ser activados como mesilato, tosilato, triflato, derivados yodo o bromo de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2. A los derivados resultantes de fórmula IV-4 se les puede cerrar térmicamente el anillo mediante hervido en tolueno, obteniéndose los derivados tricíclicos de fórmula IV-5. Estos ésteres tricíclicos pueden entonces ser reducidos de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 4, y los alcoholes resultantes pueden ser activados siguiendo el procedimiento general de síntesis 2 para proveer el mesilato, tosilato, triflato, derivado yodo o bromo de fórmula VI, que a su vez se puede hacer reaccionar con amonio de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 1, o hecho reaccionar de manera secuencial con azida de sodio y con PPh₃ en presencia de agua, para proveer los derivados de fórmula VIII. Los compuestos de fórmula VIII también pueden obtenerse mediante la mono-mesilación de terci-butil éster de ácido (2,3-dihidroxipropil)carbámico de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2 (lo que conduce al compuesto de fórmula IV-6), seguido de la reacción secuencial con derivados fenol de fórmula IV-1 de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 6, el cierre del anillo de los intermedios de fórmula IV-7 y la eliminación del grupo Boc siguiendo el procedimiento general de síntesis 9. Los compuestos de fórmulas IV-5, VI y

VIII en los cuales “——” está ausente pueden obtenerse mediante la hidrogenación de los compuestos correspondientes en los cuales “——” es un enlace.

Una ruta alternativa para la preparación de los compuestos de fórmulas VI y VIII en los cuales U representa O y p es 1 se presenta en el Esquema 4a que se presenta a continuación.

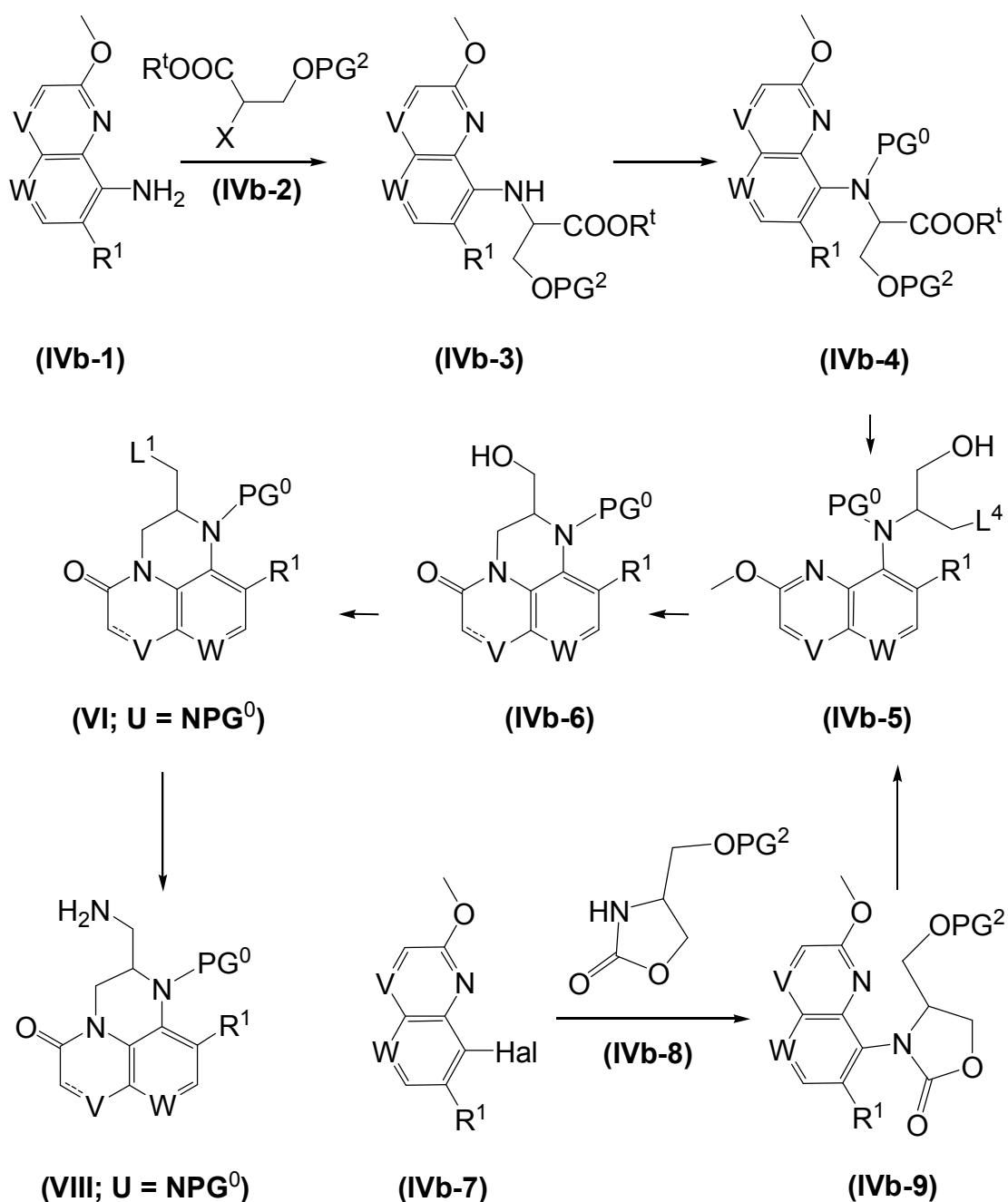


Esquema 4a

En el Esquema 4a, R¹ representa alquilo o bencilo y L¹ representa un halógeno tal como yodo o bromo o el grupo OSO₂R^a en el cual R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo.

- 10 De acuerdo con esta ruta alternativa, los compuestos de fórmula VI pueden obtenerse mediante la reacción de los derivados fenol de fórmula IV-1 con un malonato de bromo de fórmula IVa-1 en presencia de una base inorgánica tal como Cs₂CO₃ o K₂CO₃ en un disolvente tal como DMF o NMP. Los derivados malonato resultantes de fórmula IVa-2 pueden entonces ser transformados en los dioles de fórmula IVa-3 de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 4 (de manera destacable empleando un exceso de LiAlH₄ en THF). Los dioles de fórmula IVa-3 pueden entonces ser transformados en los derivados de fórmula IVa-4 empleando el procedimiento general de síntesis 2.
- 15 En el caso en que L¹ es OMs, a los bismesilatos resultantes de fórmula IVa-4 se les puede cerrar el anillo en tolueno en ebullición, obteniéndose los derivados tricíclicos de fórmula VI. Estos últimos pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula VIII mediante reacción con amonio de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 1, o mediante reacción secuencial con azida de sodio y con PPh₃ en presencia de agua. Los compuestos de fórmulas VI y VIII en los cuales “——” está ausente pueden obtenerse mediante la hidrogenación de los compuestos correspondientes en los cuales “——” es un enlace.
- 20

Los compuestos de fórmulas VI y VIII en los cuales U representa NPGO pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 4b a continuación.



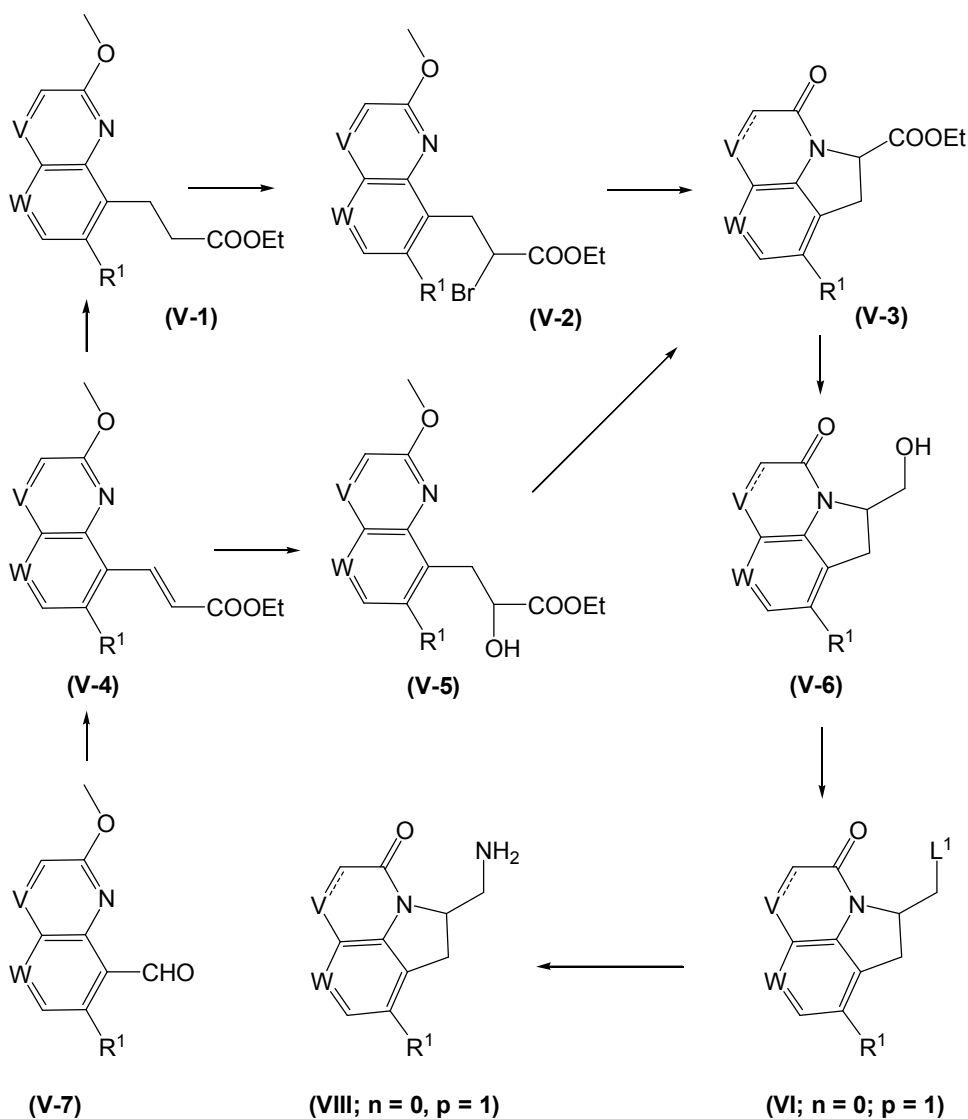
Esquema 4b

5 En el Esquema 4b, PG⁰ representa un grupo amino protector tal como Cbz o Boc, R¹ representa alquilo o bencilo, PG² representa un grupo hidroxil protector tal como TBDMS o TBDPS, L¹ y L⁴ cada uno representa de manera independiente un halógeno tal como yodo o bromo o el grupo OSO₂R^a en el cual R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo y cada uno de Hal y X representa halógeno tal como bromuro.

10 Los derivados anilina de fórmula IVb-1 pueden hacerse reaccionar con halogenuros de fórmula IVb-2. Los derivados resultantes de fórmula IVb-3 pueden entonces ser N-protectados de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 12 para proveer los compuestos de fórmula IVb-4. Estos últimos pueden entonces ser transformados en los compuestos de fórmula IVb-5 después de reducción secuencial de la función éster de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 4, la activación de la función alcohol primario de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2 y la eliminación del grupo silyl protector de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 7. El cierre del anillo bajo condiciones térmicas provee los intermedios de fórmula IVb-6 que pueden ser activados

siguiendo el procedimiento general de síntesis 2, obteniéndose los intermedios de fórmula VI. Los compuestos de fórmula VIII en los cuales U es NPG⁰ pueden ser entonces obtenidos empleando los mismos procedimientos descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula VIII en los cuales U es O (ver el Esquema 4). De manera alternativa los derivados de fórmula IVb-7 se pueden hacer reaccionar con los derivados oxazolidinona de fórmula IVb-8 bajo condiciones de acoplamiento de Buchwald tal como se describe en *Org. Lett.* (2000), 2, 1101-1104. Los derivados resultantes de fórmula IVb-9 pueden ser hidrolizados con KOH para proveer los derivados amino-alcohol correspondientes. Después de la N-protección de estos últimos (procedimiento general de síntesis 12), la activación del alcohol primario (procedimiento general de síntesis 2) y la eliminación del grupo siliéter protector (procedimiento general de síntesis 7), se pueden obtener los intermedios de fórmula IVb-5. Los compuestos de fórmulas IVb-6, VI y VIII, en los cuales "—" está ausente pueden obtenerse mediante la hidrogenación de los compuestos correspondientes en los cuales "—" es un enlace.

Los compuestos de fórmulas VI y VIII en los cuales U representa CH₂, n es 0 y p es 1 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 5 a continuación.



15

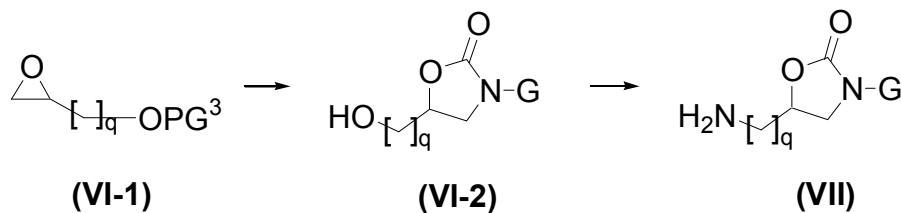
Esquema 5

En el Esquema 5, L¹ representa un halógeno tal como yodo o bromo o el grupo OSO₂R^a en donde R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo.

Los ésteres de fórmula V-1 (que pueden obtenerse mediante la hidrogenación de los derivados acrilato correspondientes de fórmula V-4 sobre un catalizador de metal noble, dichos derivados vinílicos de fórmula V-4 habiendo sido ellos mismos obtenidos mediante ya sea olefinación de Wittig de los aldehídos de fórmula V-7 con etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano o mediante reacción con los derivados halogenuro de fórmula IVb-7 con un derivado alquil acrilato bajo condiciones de Heck) pueden ser transformados en los derivados bromo correspondientes de fórmula V-2 después de de-protonación con LDA y reacción secuencial con TMSCl y PTT. A los derivados bromo resultantes de fórmula V-2 se les puede cerrar el anillo en tolueno en reflujo, obteniéndose los ésteres tricíclicos de fórmula V-3. La reducción de la función éster de los compuestos de fórmula V-3 de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 4 conduce a la formación de alcoholes de fórmula V-6 que a su vez pueden ser transformados en los derivados mesilato, o bromuro de fórmula VI de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2 y finalmente reduciendo con amonio de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 1 o con azida de sodio seguida de reacción con PPh₃ en presencia de agua para obtener los derivados amino de fórmula VIII. Los ésteres de fórmula V-3 también pueden obtenerse a partir de los derivados no saturados de fórmula V-4 después de una cis-dihidroxiación mediante el procedimiento general de síntesis 3, seguido por la formación de carbonato cíclico en presencia de trifosgeno e hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble, obteniéndose de esta manera los α -hidroxi ésteres de fórmula V-5. Como la cis-dihidroxiación se lleva a cabo ya sea con AD-mix α o con AD-mix β , se pueden obtener en consecuencia los dos enantiómeros (R) y (S). La función alcohol de los intermedios de fórmula V-5 pueden ser activados de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2 y el cierre térmico del anillo puede entonces ser llevado a cabo para obtener los intermedios de fórmula V-3. Los compuestos de fórmulas V-3, V-6, VI y VIII en los cuales "—" está ausente pueden obtenerse mediante la hidrogenación de los compuestos correspondientes en los cuales "—" es un enlace.

Preparación de los compuestos de fórmula VII:

Los intermedios de fórmula VII en los cuales q es 1 ó 2 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 6 a continuación.



Esquema 6

En el Esquema 6, PG³ representa -C(O)R^u, en donde R^u representa alquilo o bencilo, o PG³ representa un grupo silil protector tal como TBDMS o TBDPS.

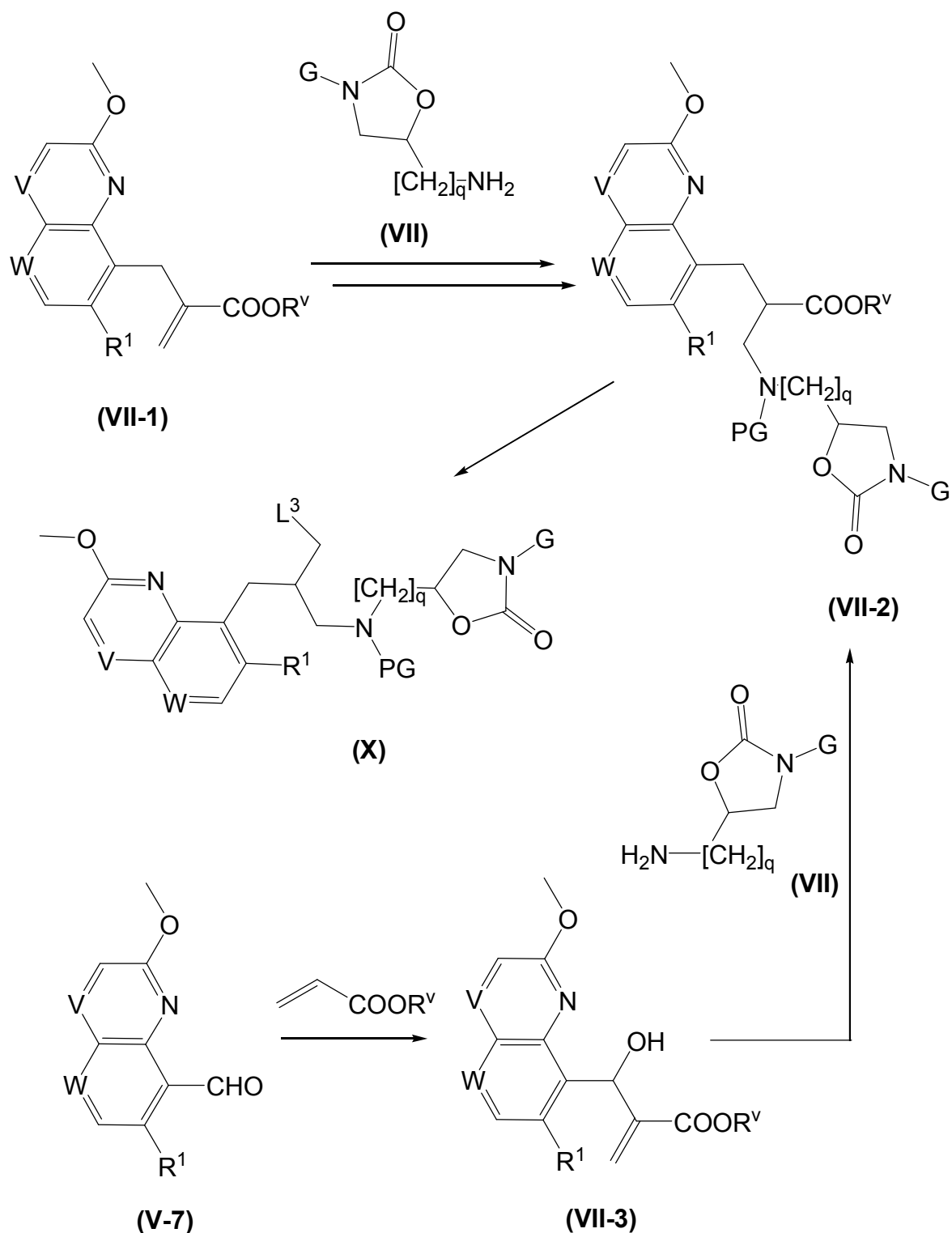
De esta manera, los compuestos de fórmula VII pueden obtenerse mediante los alcoholes correspondientes de fórmula VI-2 después de activación del alcohol de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2 seguido de reacción con azida de sodio y la posterior hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble tal como Pd/C o reducido en presencia de PPh₃/H₂O. Los alcoholes de fórmula VI-2 pueden obtenerse mediante la reacción de los epóxidos de fórmula VI-1 con los aniones de los carbamatos de fórmula V siguiendo procedimientos análogos a aquel del procedimiento b) de la sección "Preparación de los compuestos de fórmula I", seguido de la desprotección del alcohol tal como se describe en el procedimiento general de síntesis 7.

Preparación de los compuestos de fórmula IX:

Los compuestos de fórmula IX pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula VI-2 descritos en la sección "Preparación de los compuestos de fórmula VII" empleando el procedimiento general de síntesis 2.

Preparación de los compuestos de fórmula X:

Los compuestos de fórmula X en los cuales U representa CH₂, n y p son cada uno 1 y q es 1 ó 2 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 7 a continuación.



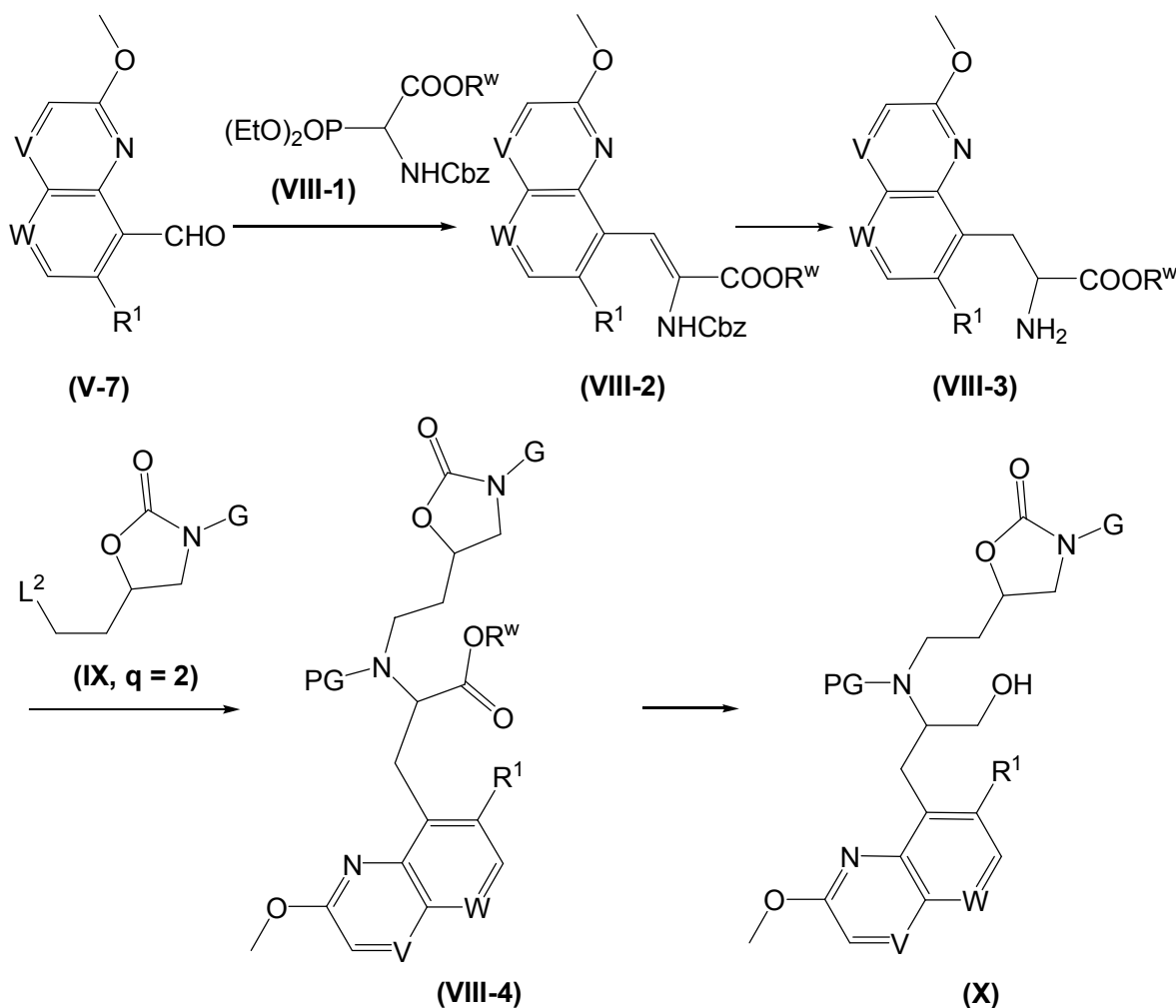
Esquema 7

5 En el Esquema 7, R^v representa alquilo o bencilo, PG representa un grupo amino protector tal como Boc o Cbz y L³ representa un halógeno tal como yodo o bromo o el grupo OSO₂R^a en donde R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo.

Los ésteres de fórmula VII-1 pueden entonces hacerse reaccionar con las aminas de fórmula VII, obteniéndose, después de desprotección del grupo amino central, de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 12, las

oxazolidinonas de fórmula VII-2. De manera alternativa, los derivados de fórmula VII-2 también pueden obtenerse a partir de los derivados de fórmula VII-3 después de la secuencia acilación con acetanhidruo, reacción con las aminas amines de fórmula VII, hidrogenación del doble enlace y protección de la función amina de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 12. Los compuestos de fórmula VII-3 requeridos se obtuvieron mediante la reacción de los aldehídos de fórmula V-7 con un acrilato en presencia de DABCO. Los ésteres de fórmula VII-2 pueden entonces ser reducidos en sus alcoholes correspondientes de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 4 y el grupo hidroxilo puede entonces ser activado de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2, obteniéndose los compuestos de fórmula X en los cuales el grupo amino del radical A está protegido. Si se desea, los compuestos de fórmula X con el grupo amino libre pueden obtenerse empleando el procedimiento general de síntesis 9.

Los compuestos de fórmula X en los cuales U representa CH₂, n es 1, p es 0 y q es 2 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 8 a continuación.



Esquema 8

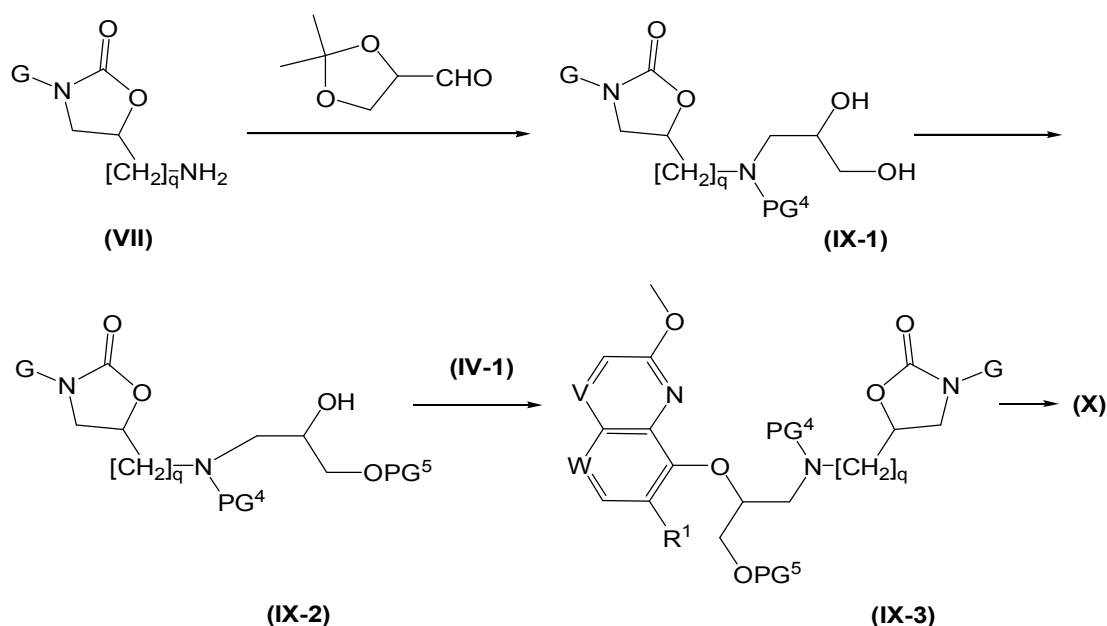
15

En el Esquema 8, R^w representa alquilo o bencilo y L² representa OSO₂R^a o halógeno tal como bromuro, R^a representa metilo, trifluorometilo o toliolo y PG representa un grupo amino protector tal como Boc o Cbz.

Los aldehídos de fórmula V-7 se pueden hacer reaccionar con los alquil ésteres de ácido 2-(dióxifosfinil)-2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]-acético de fórmula VIII-1, obteniéndose los derivados vinílicos de fórmula VIII-2, que pueden ser hidrogenados sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C. Los compuestos resultantes de fórmula VIII-3 pueden hacerse reaccionar con los derivados de fórmula IX en los cuales q es 2 de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 1, obteniéndose compuestos intermedios que pueden ser convertidos en los compuestos amino protegidos correspondientes de fórmula VIII-4 mediante el procedimiento general de síntesis 12. La función éster de los compuestos de fórmula VIII-4 puede ser reducida para obtener los alcoholes

correspondientes de fórmula X de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 4. La función alcohol de los compuestos de fórmula X en los cuales PG es un grupo amino protector puede entonces ser activada mediante el procedimiento general de síntesis 2. Si se lo desea, se pueden obtener los compuestos de fórmula X con el grupo amino libre empleando el procedimiento general de síntesis 9.

- 5 Los compuestos de fórmula X en los cuales U representa O, n y p son cada uno 1 y q es 1 ó 2 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 9 a continuación.



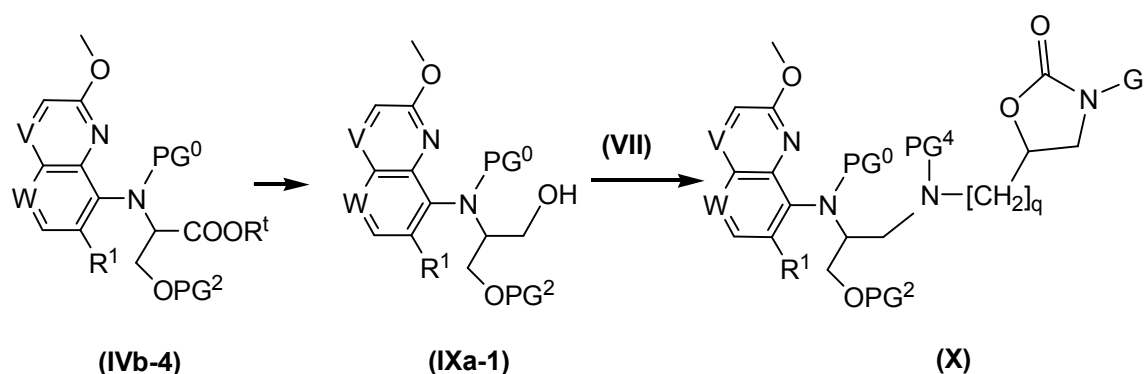
Esquema 9

10

En el Esquema 9, PG⁴ representa un grupo amino protector tal como Cbz, y PG⁵ representa un grupo hidroxilo protector tal como TBDMS o TBDPS.

- 15 El derivado oxazolidinona de fórmula VII se puede hacer reaccionar con acetonida de gliceraldehído siguiendo el procedimiento general de síntesis 8, estando protegido entonces el grupo amino con CbzCl de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 12 y el grupo diol siendo desprotegido mediante tratamiento en un disolvente orgánico acuoso tal como acetona o THF en presencia de ácido tal como HCL o AcOH, obteniéndose de esta manera el diol de fórmula IX-1. Este último puede ser mono-protegido con un grupo TBDMS o TBDPS de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 10. Los alcoholes resultantes fórmula IX-2 se pueden hacer reaccionar con los derivados fenol de fórmula IV-1 (ver la sección "Preparación de los compuestos de fórmulas VI y VIII", Esquema 4) de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 6 para obtener los compuestos de fórmula IX-3. El grupo protector del alcohol de este último puede entonces ser retirado de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 7, el alcohol libre resultante puede ser activado de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 2 y el grupo amino protector puede entonces ser retirado de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 9, obteniéndose de esta manera los compuestos de fórmula X en los cuales U representa O, n y p son cada uno 1 y q es 1 ó 2.

- 25 Los compuestos de fórmula X en los cuales U representa NPG⁰, n y p son cada uno 1 y q es 1 ó 2 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 9a a continuación.

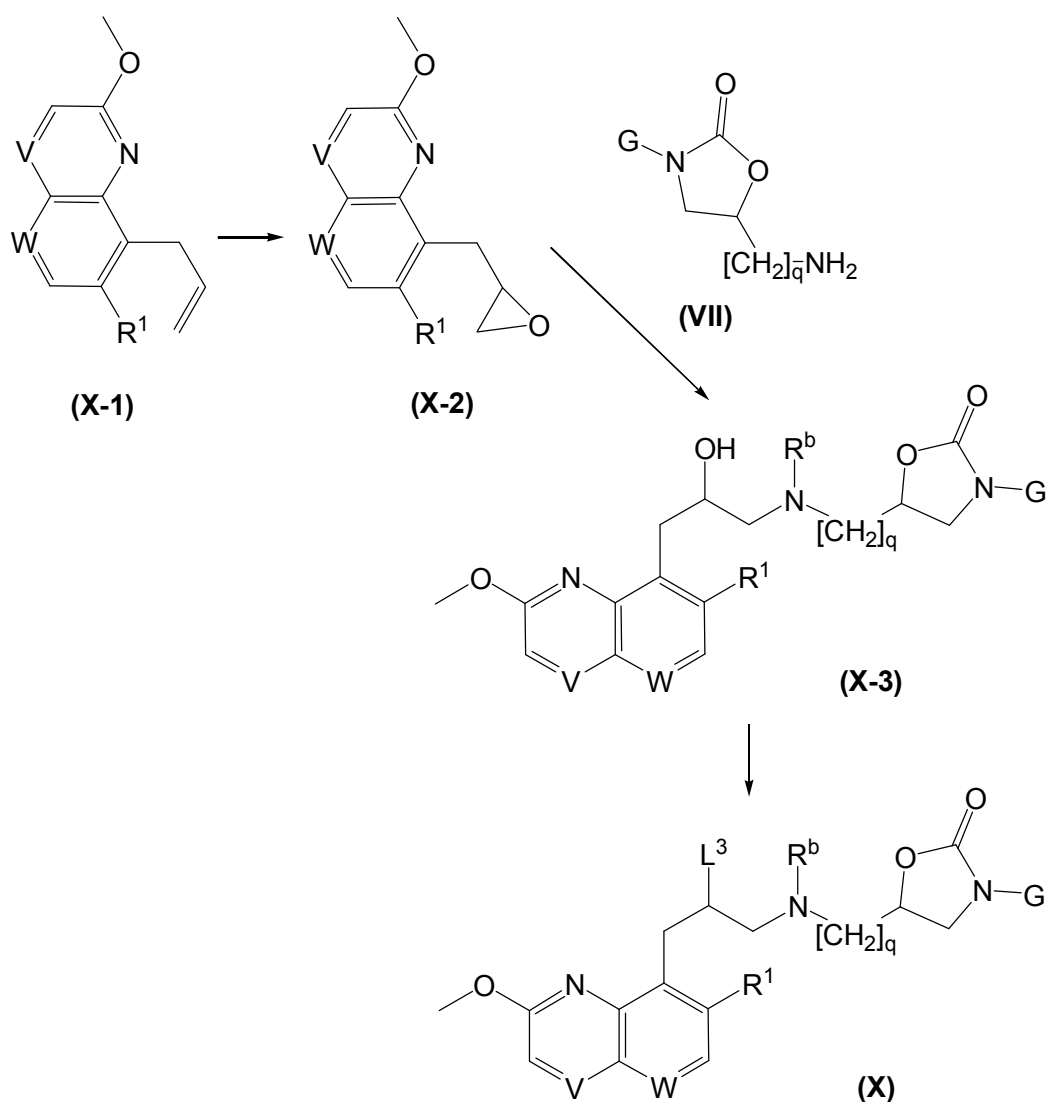


Esquema 9a

5 En el Esquema 9a, PG^4 y PG^0 representan cada uno de manera independiente un grupo amino protector tal como Cbz o Boc y PG^2 representa un grupo hidroxilo protector tal como TBDMS o TBDPS.

10 Los compuestos de fórmula X en los cuales U representa NPG^0 , n y p son cada uno 1 y q es 1 ó 2 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 9a mediante la reducción de la función éster de los intermedios de fórmula IVb-4 siguiendo el procedimiento general de síntesis 4 para proveer los compuestos de fórmula IXa-1, la activación de la función alcohol siguiendo el procedimiento general de síntesis 2, la reacción de los derivados de VII de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 1 y la protección de la función amina de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 12.

Los compuestos de fórmula X en los cuales U representa CH_2 , n es 0, p es 1 y q es 1 ó 2 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 10 a continuación.



En el Esquema 10, R^b representa hidrógeno o un grupo amino protector tal como Boc o Cbz y L^3 representa un halógeno tal como yodo o bromo o el grupo OSO_2R^a en donde R^a es alquilo, toliilo o trifluorometilo.

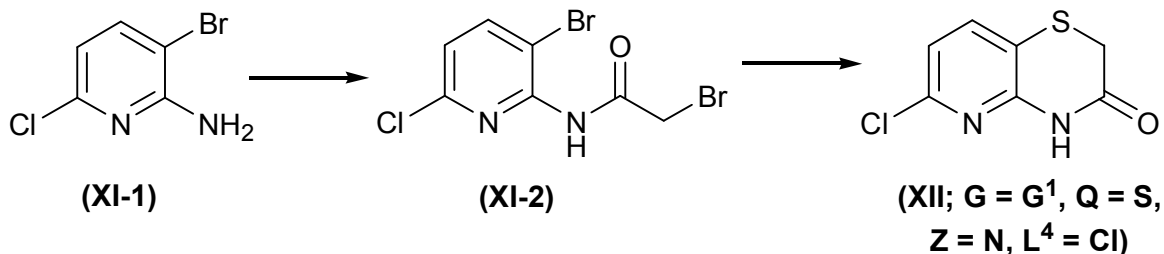
- 5 Los derivados alílicos de fórmula X-1 pueden ser deshidroxilados de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 3 y los epóxidos de fórmula X-2 pueden entonces ser formados después de la activación de los alcoholes primarios como mesilatos empleando el procedimiento general de síntesis 2 y cierre de anillo en presencia de una base tal como TEA. Dichos epóxidos se pueden hacer reaccionar con las aminas fórmula VII y los compuestos intermedios de fórmula X-3 en los cuales R^b es H pueden ser convertidos en el compuesto correspondiente de
- 10 fórmula X-3 en el cual R^b es un grupo amino protector empleando el procedimiento general de síntesis 12. La función alcohol de los compuestos de fórmula X-3 en los cuales R^b es un grupo amino protector pueden entonces ser activados mediante el procedimiento general de síntesis 2. En este caso particular, el grupo amino protector puede ser conservado y retirado después del cierre de anillo.

Preparación de los compuestos de fórmula XI:

- 15 Los compuestos de fórmula XI pueden obtenerse mediante la reacción de los epóxidos de fórmula IV con azida de sodio seguida de hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o reducción en presencia de PPh_3/H_2O y transformación posterior en sus carbamatos correspondientes con CbzCl o Boc_2O . Entonces se puede formar el anillo oxazolidinona mediante reacción posterior con NaH.

Preparación de los compuestos de fórmula XII:

Algunos compuestos de fórmula XII están disponibles en el comercio (por ejemplo, los compuestos en los cuales $G = G^1$, $Q = O$ y $Z = N$: CAS 337463-99-7; $G = G^1$, $Q = S$ y $Z = CH$: CAS 6376-70-1; $G = G^1$, $Q = O$ y $Z = CH$: CAS 7652-29-1). Además, el compuesto de fórmula XII en el cual G es G^1 , Z es N , Q es S y L^4 es Cl puede ser obtenido tal como se resume en el Esquema 11 a continuación.



Esquema 11

De acuerdo con lo anterior, el derivado de bromo de fórmula XI-1, preparado de acuerdo con WO 2008/065198, se puede hacer reaccionar con bromuro de bromoacetilo y el derivado resultante de XI-2 puede entonces hacerse reaccionar con tioacetato de sodio en presencia de NaOMe, obteniéndose el compuesto de fórmula XII en el cual G es G^1 , Z es N , Q es S y L^4 es Cl .

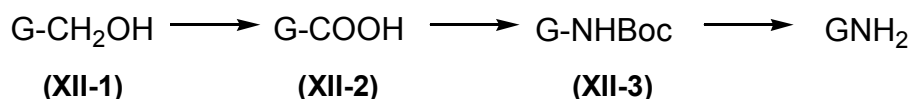
Los compuestos de fórmula XII en los cuales G es G^1 , Z es CH , Q es O o S y L^4 es OTf y aquellos en los cuales G es G^2 , cada uno de Z^0 , Z^1 y Z^2 es CH y L^4 es OTf pueden obtenerse a partir de los precursores alcohol ($L^4 = OH$) y Tf_2O siguiendo el procedimiento general de síntesis 2. Estos últimos compuestos están ya sea disponibles en el comercio (CAS 53412-38-7; CAS 10288-72-9) o can pueden ser preparados tal como se describe en EP 106 816.

Preparación de los compuestos de fórmula XIII:

Los compuestos de fórmula XIII pueden obtenerse mediante la oxidación de alcoholes de fórmula I-5 en los cuales p es 1 (ver sección "Preparación de los compuestos de fórmulas II y IV") empleando el procedimiento general de síntesis 11.

20 Preparación de los compuestos iniciales:

Los derivados de fórmula $G-NH_2$ pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 12 a continuación.



Esquema 12

De esta manera, los alcoholes bencílicos conocidos de fórmula XII-1 pueden ser oxidados en los ácidos carboxílicos correspondientes de acuerdo con el procedimiento general de síntesis 5. Los ácidos carboxílicos resultantes de fórmula XII-2 pueden entonces hacerse reaccionar con azida de difenilfosforil en presencia de $tBuOH$ entre 40° y $100^\circ C$, obteniéndose los carbamatos de fórmula XII-3. Los compuestos de fórmula $G-NH_2$ pueden entonces obtenerse siguiendo el procedimiento general de síntesis 9.

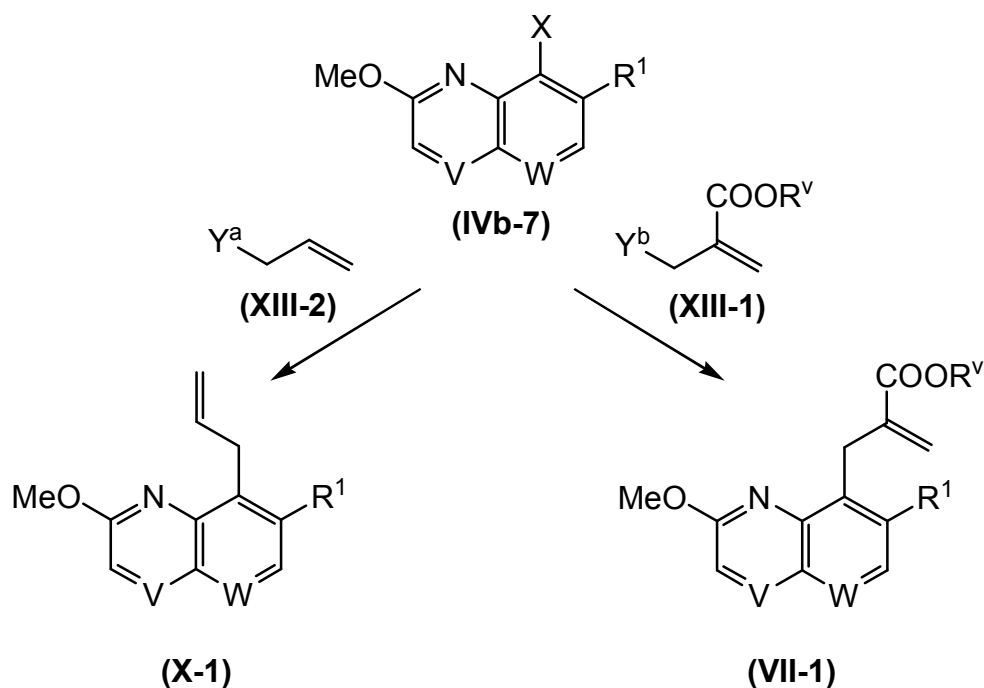
Los compuestos de fórmula I-1 pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula I-5 mediante la activación del alcohol empleando el procedimiento general de síntesis 2 y haciendo reaccionar el intermedio activado ya sea con amoníaco empleando el procedimiento general de síntesis 1 o con azida de sodio seguido por reacción con PPh_3 en presencia de agua. Los compuestos de fórmula I-5 pueden obtenerse empleando los procedimientos descritos en los Esquemas 2, 4, 4a, 4b y 5.

Los compuestos de fórmula II-1 pueden obtenerse de acuerdo con WO 2006/046552 o WO 2007/081597. Los compuestos de fórmula II-5 pueden obtenerse de acuerdo con WO 2005/019177.

Los compuestos de fórmula IVb-1 están disponibles en el comercio (por ejemplo, $R^1 = H$, $W = N$: CAS 249889-69-8) o pueden ser preparados de acuerdo con WO 2006/046552 ($R^1 = F$ o H , $W = CH$). Los compuestos de fórmula IVb-2 pueden ser preparados de acuerdo con *Tetrahedron* (1993), **49**, 4841-4858.

Los compuestos de fórmula V-7 pueden ser preparados de acuerdo con WO 2006/032466 o WO 2006/046552.

40 Los compuestos de fórmulas VII-1 y X-1 pueden obtenerse tal como se resume en el Esquema 13 a continuación.



Esquema 13

En el Esquema 13, R^v representa alquilo o bencilo, X representa OTf o halógeno tal como bromuro, Y^a representa halógeno tal como bromuro o tributilestano e Y^b representa un halógeno tal como bromuro, o hidrógeno.

- 5 De acuerdo con lo anterior, los derivados de Grignard generados a partir de los derivados de fórmula IVb-7 con haluros de alquilmagnesio pueden hacerse reaccionar con los derivados bromo de fórmula XIII-1 (Y^b = Br) o XIII-2 (Y^a = Br), obteniéndose los compuestos de fórmula VII-1 o X-1. De manera alternativa, los compuestos de fórmula X-1 también pueden obtenerse mediante la reacción los compuestos de fórmula IVb-7 con los derivados tributilestano de fórmula XIII-2 (Y^a = SnBu₃) en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₄.
- 10 Además, los compuestos de fórmula VII-1 pueden obtenerse mediante la reacción de los compuestos de fórmula IVb-7 con los compuestos de fórmula XIII-1 (Y^b = H) en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(OAc)₂.

En los siguientes ejemplos, se describen realizaciones particulares de la invención, los que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle, son limitar su alcance de ninguna manera.

Ejemplos

- 15 Todas las temperaturas son en °C. Los compuestos son caracterizados mediante ¹H-RMN (300 MHz) (Varian Oxford); o mediante RMN de ¹H-(400 MHz) (Bruker Advance 400). Los desplazamientos químicos se presentan en ppm relativos al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se presentan en Hz. De manera alternativa los compuestos son caracterizados mediante LC-MS (Sciex API 2000 con bomba binaria
- 20 Agilent 1100 y DAD, empleando columnas basadas en RP-C18); mediante TLC (placas para TLC de Merck, sílica gel 60 F254); o mediante punto de ebullición. Los compuestos son purificados mediante cromatografía en sílica gel 60A. El NH₄OH tal como se lo emplea para la CC es acuoso al 25 %. Los racematos pueden ser separados en sus enantiómeros tal como se describe anteriormente. Las condiciones preferidas para la HPLC quiral son: columna ChiralPak AD (4,6x250mm, 5μm), empleando una mezcla isocrática (por ejemplo, a una tasa de 10/90) de eluyente A (EtOH, en presencia de dietilamina en una cantidad de por ejemplo, 0,1 %) y eluyente B (hexano), a temperatura
- 25 ambiente, a una tasa de flujo de por ejemplo 0,8 mL/min.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento general A: Desprotección Boc:

- 30 La amina Boc-protégida (1 mmol) se disuelve en DCM (2 mL) y se añadió(n) TFA (2 mL) y opcionalmente Et₃SiH (1,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentraron *in vacuo* y se disponen en DCM/NH₄OH. La capa orgánica se lavó con agua, se secó empleando MgSO₄ y se concentró a presión reducida.

Procedimiento general B: alquilación de aminas con yoduros y mesilatos:

- Una solución de amina (1 mmol en el caso de los yoduros; 1–2 mmol en el caso de los mesilatos), mesilato/yoduro (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calentó hasta 70 °C hasta que la reacción esté completa (1–3 días). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EA y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC.

Procedimiento general C: formación de mesilato:

- Se añadieron TEA o DIPEA (2 eq.) y MsCl (1,2 eq.) 0 °C a una solución del alcohol requerido (1 eq.) en DCM o DCE. La reacción se agitó 1 h a esta temperatura. En el caso en que el mesilato resultante pueda sufrir ciclización para formar un sistema tricíclico, la mezcla de reacción se agitó aún más entre temperatura ambiente y 45 °C durante 6 a 72 h. Entonces se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas son secadas empleando MgSO₄, filtradas y concentradas a presión reducida para proveer el mesilato deseado que puede ser empleado como tal en una etapa posterior.

Procedimiento general D: formación de oxazolidinona con CDI:

- Se trató una solución del aminoalcohol requerido (1 eq.) en THF con CDI (1,5 eq.) y se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 M (opcionalmente) y con agua, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo es ya sea triturado con un disolvente orgánico, cristalizado desde Hept/EA o purificado mediante CC.

Procedimiento general E: desprotección de éteres de TBDMS:

- Se trató una solución de éter de TBDMS (1 eq.) en THF con TBAF (solución 1 M en THF, 1,2 eq.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla se repartió empleando agua y EA y la capa acuosa se extrajo con EA (3x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua (3x) y salmuera, son secadas empleando MgSO₄ y concentradas a presión reducida. El residuo se trituró con un disolvente orgánico o se purificó mediante CC.

Procedimiento general F: dihidroxilación asimétrica (*Chem. Rev.* (1994), 94, 2483):

- Se trató una mezcla de olefina (1 mmol) en tBuOH/H₂O (1:1, 10 mL) a temperatura ambiente con metilsulfonamida (1 eq.) y AD-mix α o AD-mix β (1,5 g). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que se complete la reacción, se añadió Na₂S₂O₃ (1,5 g) y la mezcla se diluye con EA (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con EA. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y salmuera, son secadas empleando MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante CC.

30 Procedimiento general G: protección de TBDMS:

Una solución de alcohol (1 eq.) e imidazol (1,1 eq) en THF (10 mL/mmol) a 0 °C es tratada gota a gota con una solución de TBDMSCl (1 eq.) en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta conversión completa. La mezcla es diluida con EA, lavada con agua y salmuera, secada empleando MgSO₄ y concentrada. El residuo se purificó mediante CC.

35 PREPARACIONES:**Preparación A: (2R)-2-aminometil-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:***A.i. (7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-metanol:*

- Una suspensión de 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-quinolina (25 g, 92,56 mmol) en acetona (360 mL) y agua (460 mL) se trató con NaHCO₃ (12,74 g, 151,64 mmol, 1,6 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, los volátiles son retirados *in vacuo* y el residuo se repartió empleando EA (300 mL) y agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo una vez con EA (250 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 3:1) para proveer el alcohol del título como un sólido amarillento (14,04 g).

- RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ : 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,88 (dd, J = 6,4, 9,1 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,01 (dd, J = 2,1, 5,9 Hz, 2H); 4,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,02 (s, 3H).

A.ii. 7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-carbaldehído:

A una solución de cloruro de oxalilo (17,2 mL, 203,28 mmol) en DCM (360 mL), enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de DMSO (17,3 mL) en DCM (150 mL) durante 45 min. La mezcla se agitó 15 min antes de que se agregue gota a gota una solución del intermedio A.i (14,04 g, 67,76 mmol) en DCM (400 mL) durante 2 h. La mezcla

se agitó aún más 1 h a esta temperatura. Se añadió gota a gota una solución de TEA (70,83 mL, 508,2 mmol, 7,5 eq) en DCM (150 mL) durante 1 h 15. La mezcla se agitó 30 min antes de entibiar gradualmente hasta temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 mL). Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó empleando Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se disuelve en EA y se purificó mediante CC (EA) obteniéndose el aldehído como un sólido amarillento (13,9 g, cuant.).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 11,12 (dd, J = 0,6, 1,5 Hz, 1H); 8,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,25 (dd, J = 5,9, 9,1 Hz, 1H); 7,42 (ddd, J = 0,6, 9,1, 10,8 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,03 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 206,1 [M+H⁺].

10 *A.iii. etil éster de ácido (E)-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acrílico:*

A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 4,25 g, 106,18 mmol) en THF (336 mL) enfriada a 0 °C, se añadió trietil-fosfonoacetato (21,5 mL, 106,18 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió el intermedio A.ii (19,81 g, 96,52 mmol) en THF (180 mL) a 0 °C. La reacción continúa a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua (300 mL) y EA (150 mL). Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo una vez con EA (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL) y se secaron empleando Na₂SO₄. La solución orgánica se purificó mediante CC para proveer, después de evaporación hasta sequedad, el éster del título como un aceite amarillo grueso (30 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,67 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 6,0, 9,0 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,18 (dd, J = 9,3, 10,5 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,13 (s, 3H); 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

A.iv. etil éster de ácido (2S,3R)-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2,3-dihidroxi-propiónico:

A una suspensión del intermedio A.iii (26,57 g, 96,52 mmol) en 2-metil-2-propanol (440 mL), agua (510 mL) y EA (70 mL) se añadieron ferricianuro de potasio (95,34 g, 289,57 mmol), K₂CO₃ (40,02 g, 289,57 mmol), metansulfonamida (10,1 g, 106,18 mmol), (DHQD)₂PHAL (0,83 g, 1,06 mmol) y osmato de potasio dihidrato (0,18 g, 0,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió bisulfito de sodio (72 g) poco a poco. Después de agitación durante 30 min a temperatura ambiente, decantan dos capas, luego la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 2:1 a EA) para proveer el compuesto del título como un aceite amarillento (24 g, 80 % de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 5,7, 8,7 Hz, 1H); 7,17 (dd, J = 8,7, 9,3 Hz, 1H); 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,77 (ddd, J = 1,5, 3,3, 9,6 Hz, 1H); 4,72 (br, s, 1H); 4,49 (dd, J = 3,3, 6,6 Hz, 1H); 4,09-4,25 (m, 2H); 4,04 (s, 3H); 1,23-1,38 (m, 3H).

A.v. etil éster de ácido (4S,5R)-5-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-oxo-[1,3]dioxolane-4-carboxílico:

A una solución enfriada a hielo del intermedio A.iv (24 g, 77,6 mmol) y piridina (37,46 mL, 465,58 g, 6 eq) en DCM (700 mL) se añadieron trifosgeno (11,75 g, 38,8 mmol). La reacción continúa 25 min a 0 °C. La mezcla de reacción se diluye con NaHCO₃ (300 mL) y las dos capas decantan. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL), secadas empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas hasta sequedad. El residuo es co-evaporado dos veces con tolueno (2 x 150 mL). El residuo se disuelve en EA y se purificó mediante CC (EA) para obtener, después de la evaporación, el carbonato del título como un sólido amarillento (19,84 g, 76 % de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,80 (dd, J = 6,3, 9,0 Hz, 1H); 7,19 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,39 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 5,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 4,28-4,41 (m, 2H); 4,07 (s, 3H); 1,30-1,35 (m, 3H).

EM (ESI, m/z): 336,1 [M+H⁺].

45 *A.vi. etil éster de ácido 3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico (A.vi.a) y etil éster de ácido (2S)-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-hidroxi-propiónico (A.vi.b):*

A una solución del intermedio A.v (9,6 g, 28,66 mmol) en EA (94 mL) y MeOH (14 mL), evacuada dos veces y vuelta a rellenar con nitrógeno, se introduce cuidadosamente Pd/C (10 %, 8,83 g). La mezcla se evacua dos veces y se rellena con nitrógeno. Se lleva a cabo la misma operación con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 h. Después de enfriar, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 4:1 a 2:1) para obtener en primer lugar el alcano A.vi.a (2,97 g, 37 % de rendimiento) como un aceite incoloro y luego el alcohol A.vi.b (2,32 g, 28 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Alcano A.vi.a:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,56 (dd, J = 6,6, 9,0 Hz, 1H); 7,12 (app. t, J = 9,0 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,06 (s, 3H); 3,47–3,53 (m, 2H); 2,75–2,78 (m, 2H); 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 278,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5 Alcohol A.vi.b.:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 6,0, 9,0 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,62–4,70 (m, 2H); 4,06–4,22 (m, 2H); 4,09 (s, 3H); 3,57–3,72 (m, 2H); 1,55 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 294,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

A.vii. etil éster de ácido (S)-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-metansulfoniloxi-propiónico:

10 A una solución del intermedio A.vi.b (1,5 g, 5,11 mmol) en DCM (30 mL) enfriada a 0 °C, se añadieron TEA (0,93 mL, 6,65 mmol) y MsCl (0,48 mL, 6,14 mmol). La mezcla de reacción es entonces agitada a la misma temperatura durante 20 min. Se añadieron DCM (30 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (23 mL). La capa orgánica se secó empleando Na_2SO_4 , filtrada y concentrada hasta sequedad para proveer el mesilato del título como un sólido blancuzco (1,92 g, cuant.).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,64 (dd, J = 6,3, 8,7 Hz, 1H); 7,15 (app. t, J = 9,3 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 5,61 (dd, J = 6,0, 8,4 Hz, 1H); 4,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 3,87 (ddd, J = 1,8, 6,0, 13,5 Hz, 1H); 3,68 (ddd, J = 1,5, 8,4, 13,5 Hz, 1H); 2,86 (s, 3H); 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

EM (ESI, m/z): 372,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

A.viii. etil éster de ácido (R)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxílico:

20 Una solución del intermedio A.vii (1,93 g, 5,2 mmol) en tolueno (27 mL) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se sometió a cromatografía (EA–Hept: 2–1) para proveer el éster del título como un sólido blanco (1,31 g, 97 % de rendimiento).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 4,8, 9,0 Hz, 1H); 6,88 (dd, J = 8,7, 9,3 Hz, 1H); 6,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 5,36 (dd, J = 4,8, 10,5 Hz, 1H); 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 3,78 (dddd, J = 1,2, 1,5, 10,5, 17,1 Hz, 1H); 3,42 (dddd, J = 0,9, 1,2, 4,8, 17,1 Hz, 1H).

EM (ESI, m/z): 262,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

A.ix. (R)-9-fluoro-2-hidroximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

30 A una mezcla del intermedio A.viii (1,31 g, 5,02 mmol) en THF (61 mL) enfriada a –10 °C, se añadió LiAlH_4 (0,381 g, 10,04 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 min. Se añadió una solución saturada de Na_2SO_4 (7,87 mL). Los sólidos resultantes se retiraron mediante filtración y se lavaron con EA. El filtrado se concentró hasta sequedad y sometido a cromatografía (EA 100 % a EA–MeOH 95:5) para proveer el alcohol del título como un sólido rojizo (0,478 g, 44 % de rendimiento).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,72 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,42 (dd, J = 4,8, 9,0 Hz, 1H); 6,93 (t, J = 9,3 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 5,68 (dd, J = 3,38, 8,4 Hz, 1H); 5,14 (m, 1H); 3,94–4,05 (m, 2H); 3,63 (dddd, J = 1,2, 1,5, 9,9, 17,1 Hz, 1H); 3,03 (dddd, J = 0,9, 1,2, 6,6, 17,1 Hz, 1H).

EM (ESI, m/z): 220,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

A.x. 9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-2-ilmetil éster de ácido (R)-metansulfónico:

A partir del intermedio A.ix (0,478 g, 2,11 mmol), se obtuvo el mesilato del título como un sólido naranja (0,65 g, 100 % de rendimiento) empleando el procedimiento descrito en la Preparación A, etapa A.vii.

40 EM (ESI, m/z): 298,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

A.xi. (2R)-2-azidometil-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

45 A una solución del intermedio A.x (0,65 g, 2,18 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaN_3 (0,430 g, 3 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió empleando agua (40 mL) y EA (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO_4 , se filtraron y

se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (EA–Hept 2–1) para proveer la azida del título como un aceite amarillento (0,435 g, 80 % de rendimiento).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,68 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,38 (dd, $J = 4,8, 8,7$ Hz, 1H); 6,89 (app. t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,57 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 5,13 (m, 1H); 4,29 (dd, $J = 4,8, 12,3$ Hz, 1H); 3,74 (dd, $J = 2,7, 12,3$ Hz, 1H); 3,55 (dd, $J = 9,9, 17,1$ Hz, 1H); 3,34 (dd, $J = 4,2, 17,1$ Hz, 1H).

EM (ESI, m/z): 245,0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

A.xii. (2R)–2–aminometil–9–fluoro–1,2–dihidro–pirrolo[3,2,1–ij]quinolin–4–ona:

10 A una solución del intermedio A.xi (0,43 g, 1,77 mmol) en THF (22 mL) se añadió PPh_3 (0,320 g, 0,90 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 30 min, y se añadió agua (4 mL). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 h. Se añadió agua (2 mL) y la reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante CC (DCM–MeOH 93:7 que contiene 0,7 % de NH_4OH hasta DCM–MeOH 9:1 que contiene 1 % de NH_4OH acuoso) para proveer la amina del título como un sólido blancuzco (0,363 g).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,65 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,35 (dd, $J = 4,8, 8,7$ Hz, 1H); 6,86 (app. t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,57 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 5,01 (m, 1H); 3,54 (dddd, $J = 1,2, 1,5, 9,6, 16,8$ Hz, 1H); 3,35 (dd, $J = 5,7, 13,2$ Hz, 1H); 3,33 (traslapado dddd, $J = 0,9, 1,2, 4,5, 16,8$ Hz, 1H); 3,23 (dd, $J = 3,6, 13,2$ Hz, 1H); 1,31 (br, s, 2H).

EM (ESI, m/z): 262,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Preparación B: (2RS)–2–aminometil–9–fluoro–1,2–dihidro–pirrolo[3,2,1–ij]quinolin–4–ona:

B.i. etil éster de ácido (2RS)–2–bromo–3–(7–fluoro–2–metoxi–quinolin–8–il)–propiónico:

20 A una solución de DIPA (1,9 mL, 13,5 mmol) en THF (25 mL) enfriada a -78°C se añadió $n\text{BuLi}$ (1,74 N, 7,7 mL, 13,4 mmol). La mezcla se agitó 5 min a esta temperatura antes de entibiar hasta 0°C . La mezcla se agitó 15 min antes de enfriar nuevamente hasta -78°C . Después de 5 min, se añadió una solución del intermedio A.vi.a (3,1 g, 11,17 mmol) en THF (25 mL) gota a gota. La solución se agitó durante 90 min a esta temperatura. A esta solución se añadieron sucesivamente TMSCl recientemente destilado (2,83 mL, 22,3 mmol) y una solución de PTT (6,3 g, 16,7 mmol) en THF (20 mL), manteniendo la temperatura interna por debajo de -40°C . La solución se agitó durante 30 min a -78°C y luego es entibiada hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua (20 mL) y NaHSO_4 al 10 % (10 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EA (2 x 50 mL). El residuo se purificó mediante CC (EA–Hept 1:4) para proveer el bromuro como un aceite marrón (3,6 g, 90 % de rendimiento).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,63 (dd, $J = 5,9, 8,8$ Hz, 1H); 7,14 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,03 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 4,17 (qd, $J = 2,3, 7,3$ Hz, 2H); 4,08 (s, 3H); 3,97 (ddd, $J = 1,2, 7,8, 13,8$ Hz, 1H); 3,84 (ddd, $J = 1,5, 7,8, 13,8$ Hz, 1H); 1,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

B.ii. etil éster de ácido (2RS)–9–fluoro–4–oxo–1,2–dihidro–4H–pirrolo[3,2,1–ij]quinolin–2–carboxílico:

35 Una solución del intermedio B.i (3,60 g, 10,1 mmol) en tolueno (25 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante CC (Hept–EA 1:1) para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (2,05 g, 78 % de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,68 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,40 (dd, $J = 4,8, 9,0$ Hz, 1H); 6,88 (dd, $J = 8,7, 9,3$ Hz, 1H); 6,61 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 5,36 (dd, $J = 4,8, 10,5$ Hz, 1H); 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,78 (dddd, $J = 1,2, 1,5, 10,5, 17,1$ Hz, 1H); 3,42 (dddd, $J = 0,9, 1,2, 4,8, 17,1$ Hz, 1H).

40 B.iii. (2RS)–2–aminometil–9–fluoro–1,2–dihidro–pirrolo[3,2,1–ij]quinolin–4–ona:

A partir del intermedio B.ii (2,0 g, 7,65 mmol), se obtuvo la amina del título (0,484 g, 2,2 mmol) como un sólido amarillento empleando los procedimientos de Preparación A, etapas A.ix a A.xii.

EM (ESI, m/z): 262,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Preparación C: (2RS)–2–aminometil–2,3–dihidro–1–oxa–3a–aza–fenalen–4–ona:

45 C.i. dietil éster de ácido 2–(2–metoxi–quinolin–8–iloxi)–malónico:

A una solución de 2–metoxi–quinolin–8–ol (producto comercial; 1,75 g, 10 mmol) y bromomalonato de dietilo (1,85 mL, 10 mmol) en DMF (35 mL) se añadió Cs_2CO_3 (6,52 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1,5 h y luego se permite que se enfríe hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el

filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (EA–Hept 1:3 a 1:1) para proveer el compuesto del título como un aceite amarillento (2,50 g, 75 % de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,00 (s, 1H); 4,26–4,39 (m, 4H); 4,05 (s, 3H); 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

5 EM (ESI, m/z): 334,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

C.ii. 2–(2–metoxi–quinolin–8–iloxi)–propan–1,3–diol:

10 A una solución enfriada a hielo del intermedio C.i. (2,50 g, 7,49 mmol) en THF (60 mL) se añadió LiAlH_4 (0,852 g, 22,46 mmol) poco a poco. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h 20, luego 10 minutos a temperatura ambiente antes de enfriar hasta 0°C . La mezcla de reacción se diluye con THF (20 mL) y se añadió una solución saturada de Na_2SO_4 (3,6 mL). La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (EA–Hept 2:1 a 4:1) para proveer el compuesto del título como un aceite amarillento (0,567 g, 30 % de rendimiento).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,1 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,50 (dd, $J = 1,5, 7,8$ Hz, 1H); 7,45 (dd, $J = 1,5, 7,8$ Hz, 1H); 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,09 (s, 3H); 3,94 (dd, $J = 5,7, 12,3$ Hz, 2H); 3,82 (dd, $J = 3,6, 12,3$ Hz, 2H); 3,81 (traslapado br, s, 2H).

EM (ESI, m/z): 250,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

C.iii. 3–metansulfoniloxi–2–(2–metoxi–quinolin–8–iloxi)–propil éster de ácido metansulfónico:

20 A una solución enfriada a hielo del intermedio C.ii (0,567 g, 2,27 mmol) en DCM (25 mL) se añadió TEA (1,268 mL, 9,10 mmol) y MsCl (0,388 mL, 1,48 mmol). La reacción se agitó durante 40 min a la misma temperatura, luego a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se repartió empleando NaHCO_3 saturado (30 mL) y DCM (15 mL). La capa acuosa se extrajo once con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron empleando Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM–MeOH 99:1 luego 98:2) para proveer el mesilato del título como una espuma amarillenta (0,605 g, 66 % de rendimiento).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,51 (dd, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H); 7,35 (dd, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H); 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 5,23 (pent., 4,8 Hz, 1H); 4,67 (ddd, sistema AB, $J = 5,1, 11,1$ Hz, $\Delta = 0,044$ ppm, 4H); 4,07 (s, 3H); 3,09 (s, 6H).

EM (ESI, m/z): 406,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

C.iv. 4–oxo–2,3–dihidro–4H–1–oxa–3a–aza–fenalen–2–ilmetil éster de ácido (2RS)–metansulfónico:

30 Una solución del intermedio C.iii (0,606 g, 1,49 mmol) en tolueno (15 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM–MeOH 98:2 a 19:1) para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,387 g).

RMN de ^1H (d_6 –DMSO) δ : 7,93 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J = 2,4, 6,6$ Hz, 1H); 7,13–7,19 (m, 2H); 6,62 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,561–4,68 (m, 4H); 3,60 (dd, $J = 8,7, 13,8$ Hz, 1H); 3,26 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 296,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

35 *C.v. (2RS)–2–azidometil–2,3–dihidro–1–oxa–3a–aza–fenalen–4–ona:*

40 A una solución del intermedio C.iv (0,387 g, 1,31 mmol) en DMF (3,7 mL) se añadió azida de sodio (0,213 g, 3,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con agua (10 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron empleando Na_2SO_4 , se filtraron y se concentró hasta sequedad para proveer el compuesto del título como un sólido amarillento (0,307 g, 97 % de rendimiento).

RMN de ^1H (d_6 –DMSO) δ : 7,92 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J = 3,0, 6,3$ Hz, 1H); 7,12–7,18 (m, 2H); 6,61 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,53 (dd, $J = 2,7, 13,8$ Hz, 1H); 4,44 (m, 1H); 3,80 (dd, $J = 3,3, 13,5$ Hz, 1H); 3,71 (dd, $J = 6,3, 13,5$ Hz, 1H); 3,59 (dd, $J = 9,0, 13,8$ Hz, 1H).

EM (ESI, m/z): 243,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

45 *C.vi. (2RS)–2–aminometil–2,3–dihidro–1–oxa–3a–aza–fenalen–4–ona:*

A una solución del intermedio C.v. (0,307 g, 0,60 mmol) en THF (15 mL) se añadió PPh_3 (0,684 g, 2,53 mmol) y agua (2,3 mL). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. Los volátiles son retirados a presión reducida y el residuo se

diluye con DCM-MeOH 9:1 (10 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL). La capa acuosa se trató con NaOH 2 M hasta que se alcanza pH 12. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo seis veces con DCM-MeOH 9:1 (6 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas son secadas empleando MgSO₄, filtradas y evaporadas a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contiene 0,7 % de NH₄OH acuoso) para proveer la amina del título como un sólido blancuzco (0,188 g, 69 % de rendimiento).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 7,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 3,0, 6,6 Hz, 1H); 7,09–7,16 (m, 2H); 6,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,60 (dd, J = 2,7, 14,1 Hz, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,50 (dd, J = 9,3, 14,1 Hz, 1H); 2,91 (qd, J = 5,7, 13,5 Hz, 2H); 1,62 (br, s, 2H).

EM (ESI, m/z): 217,4 [M+H⁺].

10 Preparación D: (2RS)-2-aminometil-9-fluoro-2,3-dihidro-1-oxa-3a-aza-fenalen-4-ona:

D.i. 1-fluoro-2-benciloxi-3-nitro-benceno:

A una solución de 2-fluoro-6-nitrofenol (25,1 g, 157 mmol) en DMF (430 mL) se añadieron K₂CO₃ (43,7 g, 313 mmol) y bromuro de bencilo (21 mL, 172 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (100 mL) y EA (100 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EA (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se secó bajo alto vacío HV para proveer el compuesto del título como un aceite amarillo (39,9 g).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 7,65–7,75 (m, 2H); 7,28–7,40 (m, 6H); 5,21 (s, 2H).

20 *D.ii. 3-fluoro-2-benciloxi-fenilamina:*

A una solución del intermedio D.i. (11,1 g, 45 mmol) en MeOH (215 mL) se añadió polvo de Zn (29,4 g, 449 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió lentamente una solución de NH₄Cl acuoso saturado (600 mL) durante 1 h. Después que se completa la adición, se añadió NH₄Cl saturado (250 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Los sólidos se filtraron empleando Celite, se lavaron con MeOH y el filtrado se evaporó. El residuo acuoso se diluye con DCM-MeOH (9:1, 200 mL) y el pH de la capa acuosa se ajusta a 12, agregando NaOH acuoso al 32 %. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM-MeOH (9:1, 2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas son secadas empleando MgSO₄, filtradas y evaporadas a presión reducida para proveer el compuesto del título como un aceite amarillo (9,43 g, 97 % de rendimiento).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 7,44–7,49 (m, 2H); 7,29–7,39 (m, 3H); 6,74 (td, J = 6,0, 8,1 Hz, 1H); 6,47 (td, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H); 6,33 (ddd, J = 1,5, 8,1, 11,1 Hz, 1H); 5,07 (br, s, 2H); 4,92 (s, 2H).

D.iii. (E)-N-(2-benciloxi-3-fluoro-fenil)-3-etoxi-acrilamida:

A una solución enfriada a hielo del intermedio D.ii (9,43 g, 43,4 mmol) en DCM (70 mL) se añadió piridina (7 mL). Se añadió una solución de cloruro de (E)-3-etoxi-acrililo crudo (8 g ; preparado tal como se describe en *J. Med. Chem.* (2005), **48**, 306) en DCM (40 mL) gota a gota y la reacción continúa durante 2 h. Se añadió NaHCO₃ saturado (75 mL). Las dos capas decantan y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. el residuo es co-evaporado dos veces con tolueno y el residuo se purificó mediante CC (Hept-Ea 3:1) para proveer el compuesto del título como un aceite amarillento (11,4 g, 83 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 316,1 [M+H⁺].

40 *D.iv. 7-fluoro-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona:*

Al intermedio D.iii (11,4 g, 36,15 mmol), se añadió ácido sulfúrico (95–97 %, 80 mL, preenfriado a 0 °C). La mezcla se agitó 15 min y se vertió en una mezcla agua-hielo (500 mL). La mezcla se diluye con EA (500 mL) y NaOH acuoso al 32 %. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo aún más con EA (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se trituró en éter y el sólido es filtrado para obtener el compuesto del título como un sólido beige claro (3,58 g, 55 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 180,1 [M+H⁺].

D.v. 8-benciloxi-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona:

A una mezcla del intermedio D.iv. (4,6 g, 25,67 mmol) en 2-propanol (60 mL) se añadió DBU (5,8 mL, 38,6 mmol) y BnBr (3,4 mL, 28,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 90 min. Después de enfriar, el disolvente se

evaporó y el residuo es dispuesto en EA (200 mL) y agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo una vez con EA (100 mL). Las capas orgánicas combinadas son filtradas a través de un taco de sílica gel. El filtrado se evaporó y el residuo es recrystalizado a partir de EA-Hept para proveer, después de filtración, el compuesto del título como un sólido beige (3,58 g).

5 EM (ESI, m/z): 270,1 [M+H⁺].

D.vi. 8-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-quinolina:

10 Una mezcla del intermedio D.v (3,58 g) en oxiclورو fosforoso (20 mL) se calentó a 80 °C durante 90 min. El disolvente se evaporó y el residuo es dispuesto en DCM (100 mL) y agua (100 mL). Después de agitación durante 1 h a temperatura ambiente, el pH de la capa acuosa se ajusta a 10 mediante la adición de Na₂CO₃ sólido. Las dos capas decantan y la capa acuosa se extrajo once con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 1:1) para proveer el compuesto del título como un sólido beige (3,4 g, 89 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 288,1 [M+H⁺].

D.vii. 8-benciloxi-7-fluoro-2-metoxi-quinolina:

15 Una mezcla del intermedio D.vi (3,4 g, 11,81 mmol) en tolueno (7 mL) se trató con NaOMe 25 % en peso en MeOH (30 mL) a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (200 mL) y DCM (300 mL). El pH de la capa acuosa se ajusta hasta 2 mediante la adición de NaHSO₄ acuoso al 10 %. Las dos capas decantan y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (EA) para proveer el compuesto del título como un aceite beige (3,38 g, 100 % de rendimiento).

20

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,57–7,60 (m, 2H); 7,30–7,40 (m, 4H); 7,16 (dd, J = 9,0, 9,3 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 5,48 (s, 2H); 4,10 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 284,1 [M+H⁺].

D.viii. 7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-ol:

25 A una solución del intermedio D.vii (3,38 g, 11,9 mmol) en EtOH (35 mL) se añadió 10 % Pd/C (0,48 g). La reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se retiró el catalizador mediante filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se secó bajo HV para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (2,2 g, 95 % de rendimiento).

30 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 9,35 (s, 1H); 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,25–7,35 (m, 2H); 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,05 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 194,2 [M+H⁺].

D.ix. (2RS)-2-aminometil-9-fluoro-2,3-dihidro-1-oxa-3a-aza-fenalen-4 ona:

A partir del intermedio D.viii (2,0 g, 10,35 mmol) y empleando los procedimientos de la Preparación C, etapas C.i a C.vi, se obtuvo la amina del título como un sólido beige (1,04 g, 4,4 mmol).

35 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,89 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 5,4, 8,7 Hz, 1H); 7,14 (dd, J = 9,0, 10,8 Hz, 1H); 6,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 4,63 (dd, J = 2,7, 14,1 Hz, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,53 (dd, J = 9,6, 14,1 Hz, 1H); 2,94 (qd, J = 5,7, 13,5 Hz, 2H); 1,61 (br, s, 2H).

EM (ESI, m/z): 325,3 [M+H⁺].

Preparación E: (6RS)-6-amino-8-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona:

40 *E.i. dietil éster de ácido 2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-ilmetil)-malónico:*

45 A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 0,88 g, 22 mmol) en THF (100 mL), se añadió malonato de dietilo (3,79 g, 23,66 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-quinolina (5,4 g., 20 mmol) de una vez. La reacción continúa 30 min a 0 °C y 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de agua (20 mL) y NaHSO₄ al 10 % (100 mL). Las dos capas decantan y la capa acuosa se extrajo una vez con EA (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 4:1) para proveer el compuesto del título como un aceite amarillento (6,4 g). El producto está contaminado con 20 % de malonato de dietilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,58 (dd, $J = 6,2, 8,8$ Hz, 1H); 7,12 (app. t, $J = 9,1$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,06–4,18 (m, 5H); 4,06 (s, 3H); 3,75 (dd, $J = 1,5, 7,6$ Hz, 2H); 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

E.ii. 2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-ilmetil)-propan-1,3-diol:

5 A una solución del intermedio E.i (6,4 g) en THF (200 mL), enfriada a 0 °C, se añadió LiAlH_4 (2,086 g). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 25 min. Se añadió agua (4,8 mL) cuidadosamente, seguido de NaOH 2 M (8,7 mL) y agua (8,7 mL). Después de agitación durante 3 min, se añadió Na_2SO_4 (sólido, 30 g) y se mantiene la agitación durante 20 min. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con EA. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante CC (DCM–MeOH 97:3) para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (3,0 g, 62 % de rendimiento).

10 EM (ESI, m/z): 266,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

E.iii. 3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-hidroximetil-propil éster de ácido (2RS)-acético:

15 A una mezcla del intermedio E.ii (3,0 g, 11,3 mmol) en DCM (55 mL) se añadió a temperatura ambiente TsOH (0,17 g) y trimetilortoacetato (2,2 mL, 17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadieron agua (15 mL) y AcOH (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes se evaporaron hasta sequedad y el residuo es particionado empleando NaHCO_3 saturado (100 mL) y EA (200 mL). El pH de la capa acuosa se ajusta hasta 9–10 mediante la adición de NaHCO_3 . Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con EA (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron hasta sequedad para obtener el mono-éster crudo como un aceite incoloro (3,4 g, 98 % de rendimiento).

20 EM (ESI, m/z): 308,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

E.iv. 3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-metansulfoniloximetil-propil éster de ácido (2RS)-acético:

25 A una solución del intermedio E.iii (3,4 g, 11,3 mmol) en DCM (55 mL), enfriada a 0 °C, se añadieron TEA (3,1 mL, 22,7 mmol) y MsCl (1,05 mL, 13,6 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron NaHCO_3 saturado (100 mL) y DCM (200 mL). Las dos capas decantan y la capa orgánica se secó empleando Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se filtró rápidamente a través de un taco de sílica (EA–Hept 3:1) para proveer el compuesto del título como un aceite incoloro (4,5 g, 100 % de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,60 (dd, $J = 6,5, 9,0$ Hz, 1H); 7,14 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 5,1, 9,6$ Hz, 1H); 4,26 (dd, $J = 5,7, 9,6$ Hz, 1H); 4,14–4,22 (m, 2H); 4,07 (s, 3H); 3,28 (app. d, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,78 (m, 1H); 2,04 (s, 3H).

30 EM (ESI, m/z): 386,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

E.v. 10-fluoro-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-ilmetil éster de ácido (2RS)-acético:

Una solución del intermedio E.iv (4,5 g, 11,3 mmol) en tolueno (100 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, el disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante CC (Hept–EA 1:2 luego EA) para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (2,9 g, 90 % de rendimiento).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,62 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 7,39 (dd, $J = 6,3, 8,4$ Hz, 1H); 6,94 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,23 (dd, $J = 5,8, 11,3$ Hz, 1H); 4,12 (dd, $J = 7,2, 11,3$ Hz, 1H); 3,62 (dd, $J = 9,6, 13,8$ Hz, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,65 (dd, $J = 9,6, 16,2$ Hz, 1H); 2,44 (m, 1H); 2,10 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 276,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

E.vi. (6RS)-8-fluoro-6-hidroximetil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona:

40 A una solución del intermedio E.v (2,9 g, 10,53 mmol) en MeOH (45 mL) se añadió K_2CO_3 (3 g). La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 min. Se añadieron DCM (400 mL) y agua (100 mL). Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó empleando Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se secó *in vacuo* para proveer el del título alcohol como un sólido blanco (2,4 g, 98 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 234,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

45 *E.vii. ácido (2RS)-10-fluoro-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxílico:*

A una mezcla del intermedio E.vi (1,44 g, 6,17 mmol) en DCM (20 mL), enfriada a 0 °C, se añadieron DIPEA (3,2 mL, 18,5 mmol) y una solución de Pyr.SO_3 (50 %, 2,75 g, 8,64 mmol) en DMSO (8,5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadieron NaHCO_3 saturado (120 mL) y DCM

(200 mL). Las dos capas decantan y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad, luego co–evaporan con tolueno. El residuo se dispone en 2–metil–2–propanol (80 mL). Se añadieron 2–metil–2–buteno (24 mL) y una solución de clorito de sodio (8 g) y fosfato sódico de di–hidrógeno (8 g) en agua (55 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y los sólidos son retirados mediante filtración, lavados con agua y secados *in vacuo* para proveer el ácido del título como un sólido blanco (1,35 g, 84 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 248,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

E.viii. tert–butil éster de ácido (2RS)–(10–fluoro–5–oxo–2,3–dihidro–1H,5H–pirido[3,2,1–ij]quinolin–2–il)–carbámico:

10 A una solución del intermedio E.vii (1,35 g, 5,46 mmol) en tolueno (22 mL) y 2–metil–2–propanol (15 mL) se añadieron TEA (0,93 mL, 6,6 mmol) y DPPA (1,30 mL, 6 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C. La reacción continúa 2,5 h a esta temperatura. La mezcla de reacción es entonces enfrió hasta temperatura ambiente, los sólidos son filtrados y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM–MeOH 97:3) para proveer el compuesto del título como una espuma amarilla (0,870 g, 50 % de rendimiento).

15 EM (ESI, m/z): 319,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

E.ix. (6RS)–6–amino–8–fluoro–6,7–dihidro–5H–pirido[3,2,1–ij]quinolin–3–ona:

20 Una solución del intermedio E.viii (0,870 g, 2,73 mmol) en TFA (16 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se repartió empleando NaHCO_3 saturado (70 mL) y DCM–MeOH (9–1, 180 mL). El pH de la capa acuosa es 12. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con la misma mezcla (4 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron empleando Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (DCM–MeOH 97–3 que contiene 0,3 % de NH_4OH acuoso) para proveer el compuesto del título (0,345g, 58 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 6,1, 8,6 Hz, 1H); 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,39 (m, 1H); 3,77 (dd, J = 7,8, 13,5 Hz, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,18 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 8,4, 16,2 Hz, 1H); 1,54 (br, s, 2H).

EM (ESI, m/z): 219,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación F: (2RS)–2–aminometil–2,3–dihidro–1–oxa–3a,7–diazafenalén–4–ona:

F.i. 3–terc–butoxicarbonilamino–2–hidroxi–propil éster de ácido metansulfónico:

30 Una solución de tert–butil éster de ácido rac–(2,3–dihidroxi–propil)–carbámico (producto comercial; 1,9 g, 10 mmol) en DCM (100 mL) se trató secuencialmente con TEA (1,5 mL, 11 mmol) y gota a gota con MsCl (0,78 mL, 10 mmol). Ocurre una reacción levemente exotérmica y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM, se lavó con agua, se secó empleando MgSO_4 y se concentró para proveer un aceite incoloro (2,54 g, 94 % de rendimiento) que se emplea como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 *F.ii. tert–butil éster de ácido (2RS)–(4–oxo–2,3–dihidro–4H–1–oxa–3a,7–diazafenalén–2–ilmetil)–carbámico:*

40 Se trató una mezcla del intermedio F.i (2,54 g) y 6–metoxi–[1,5]naftiridin–4–ol (1,76 g, 10 mmol) en THF (100 mL) con PPh_3 (2,89 g, 11 mmol) y DIAD (2,18 mL, 11 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante CC (EA). El mesilato intermedio, que está contaminado con PPh_3O se disuelve en tolueno (100 mL) y se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y los disolventes son retirados a presión reducida. El residuo se disuelve en EA, se lavó con agua y salmuera, se secó empleando MgSO_4 y se concentró. El producto se purificó mediante CC (Hep/EA 1:1, EA, EA/MeOH 9:1) para proveer el producto ciclado ciclizado deseado como un sólido incoloro (0,625 g, 20 % de rendimiento).

45 RMN de ^1H (d_6 –DMSO) δ : 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

EM (ESI, m/z): 318,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

F.iii. (2RS)–2–aminometil–2,3–dihidro–1–oxa–3a,7–diazafenalén–4–ona:

50 Una solución del intermedio F.ii (0,6 g, 1,9 mmol) en DCM (4 mL) se trató con TFA (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró *in vacuo* y se repartió empleando DCM/MeOH 9:1 y NH_4OH (5 mL). La capa acuosa se extrajo una vez más con DCM/MeOH 9:1, los extractos orgánicos combinados se secaron

empleando MgSO₄ y se concentraron para proveer el intermedio deseado como un sólido incoloro (0,36 g, 87 % de rendimiento).

RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 14,1, 2,9 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 14,1, 9,4 Hz, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,33 (m, 2H).

Preparación G: (RS)-6-aminometil-8-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona:

G.i. etil éster de ácido (2RS)-2-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico:

A una solución de LiHMDS (1M, 20 mL), enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de etil éster de ácido 3-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (2,01 g, 9,26 mmol; preparada como en *Tetrahedron Lett.* (2003), **44**(14), 2807) en THF (20 mL). La solución se agitó a la misma temperatura durante 90 min. Una solución de 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-quinolina (2,5 g; preparada como en WO 2007/081597) en THF (10 mL) se añadió rápidamente y la reacción continúa durante 2 h, manteniéndose la temperatura interna por debajo de -50 °C. Se añadieron agua (100 mL) y EA (200 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 2:1) para proveer el intermedio del título como un aceite amarillo pálido, que se solidifica (2,83 g, 75 % de rendimiento) después de estar a temperatura ambiente durante un día.

EM (ESI, m/z): 407,3 [M+H⁺].

G.ii. terc-butil éster de ácido (3RS)-[3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-hidroximetil-propil]-carbámico:

A una solución del intermedio G.i (0,64 g, 1,58 mmol) en THF (25 mL), enfriada a 0 °C, se añadió de una vez LiAlH₄ (0,21 g). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min y se añadió LiAlH₄ adicional (0,07 g). Después de 5 min, la mezcla de reacción se entibia hasta temperatura ambiente y se agitó aún más durante 45 min. Se añadieron agua (0,7 mL) cuidadosamente, seguida de NaOH 2 M (1,2 mL) y agua (1,2 mL). Después de agitar durante 5 min, se añadió Na₂SO₄ (2 g) y la mezcla se agitó durante 15 min. Los sólidos se retiraron mediante filtración y se lavaron a fondo con EA. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 2:1) para proveer el intermedio del título como un aceite incoloro (534 mg, 93 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 365,1 [M+H⁺].

G.iii. 2-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propil éster de ácido (3RS)-metansulfónico:

A una solución del intermedio G.ii (497 mg, 1,36 mmol) en DCM (10 mL) se añadieron, a 0 °C, TEA (0,38 mL, 2,73 mmol) y MsCl (0,13 mL, 1,64 mmol). La reacción continúa 1 h a esta temperatura. Se añadieron Na₂CO₃ acuoso saturado y DCM. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas hasta sequedad para proveer el intermedio del título como un aceite incoloro (620 mg, 100 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 443,0 [M+H⁺].

G.iv. terc-butil éster de ácido (RS)-(10-fluoro-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-ilmetil)-carbámico:

Una solución del intermedio G.iii (620 mg, 1,40 mmol) en tolueno (20 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EA y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, se concentraron y el residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 1:1 hasta EA) para proveer el intermedio del título como una espuma incolora (264 mg, 57 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 333,1 [M+H⁺].

G.v. (RS)-6-aminometil-8-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona:

A partir del intermedio G.iv y empleando el Procedimiento general A, se obtuvo el intermedio del título como un sólido incoloro (190 mg, 100 % de rendimiento)

EM (ESI, m/z): 233,3 [M+H⁺].

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

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

5 A una solución de tert-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano (producto comercial; 13,0 g, 69 mmol) en MeCN (220 mL) se añadió LiClO₄ (22 g, 207 mmol). Se añadió 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (producto comercial; 11,45 g, 64 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:25:2 hasta 1000:100:2) para proveer el compuesto del título como una espuma marrón pálido (11,16 g, 44 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 353,3 [M+H⁺].

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

10 Una solución del intermedio H.i (11,16 g, 30 mmol) y CDI (5,57 g, 33 mmol) en THF (130 mL) se calentó a 50 °C durante 2 h; la mezcla se concentró *in vacuo* y se repartió empleando EA y agua. Algo del producto cristalizado se filtró y lava con H₂O y EA para proveer 5,21 g de sólido. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó empleando MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM/MeOH 1000:50:4) para proveer 2,28 g adicionales de producto como un sólido incoloro (total: 7,49 g, 63 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 379,2 [M+H⁺].

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

15 Una suspensión del intermedio H.ii (11,49 g, 29,1 mmol) en THF (30 mL) se trató con TBAF (1 M en THF, 29,1 mL) a 0 °C. La solución amarilla se agitó a 0 °C durante 3 h y luego se repartió empleando agua y EA. Algo del producto cristalizado se filtró y se lavó con H₂O y EA para proveer 6,49 g de sólido. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo adicional se trituró con EA para proveer 1,23 g de un sólido blancuzco (total 7,72 g, 95 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 265,5 [M+H⁺].

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

25 A una solución del intermedio H.iii (3,22 g, 11,5 mmol) y DMAP (1,40 g, 11,5 mmol) en DCM (80 mL) enfriada a 0 °C se añadieron TEA (4,6 mL, 33,3 mmol) y una solución de TsCl (2,19 g, 11,5 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después de los cual se añadió agua. El sólido resultante se filtró y se secó para proveer el compuesto del título como un sólido beige (4,19 g, 84 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 435,2 [M+H⁺].

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

30 Una suspensión del intermedio H.iv (4,19 g, 9,64 mmol) y NaI (5,78 g, 38,57 mmol) en acetona (70 mL) se sometió a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con agua/DCM. De esta manera el producto deseado precipitó como un sólido beige pálido (3,40 g, 90 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 391,1 [M+H⁺].

35 Preparación I: (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico:*I.i. 6-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-propilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

40 A una solución de terc-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano (producto comercial; 10,0 g, 53 mmol) en MeCN (160 mL) se añadió LiClO₄ (16,9 g, 159 mmol). Se añadió 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (producto comercial; 8,72 g, 53,1 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante FC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:25:2 hasta 1000:100:2) para proveer el compuesto del título como una espuma marrón pálido (10,24 g, 55 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 353,3 [M+H⁺].

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

45 Una solución del intermedio I.i (10,24 g, 29 mmol) y CDI (9,71 g, 58,1 mmol) en THF (140 mL) se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla es entoncse concentró *in vacuo* y se repartió empleando EA y agua. La capa orgánica se

lavó con salmuera, secada empleando MgSO_4 y concentrada a presión reducida. El residuo se trituró con éter para proveer el intermedio del título como un sólido amarillento (6,30 g, 57 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 379,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

- 5 Una suspensión del intermedio I.ii (6,30 g, 16,6 mmol) en THF (20 mL) se trató con TBAF (1 M en THF, 16,6 mL) a 0 °C. La solución amarilla se agitó a 0 °C durante 3 h y luego se repartió empleando agua y EA. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con EA para proveer el intermedio del título como un sólido incoloro (3,49 g, 79 % de rendimiento).

- 10 EM (ESI, m/z): 265,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

I.iv. (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico:

- 15 Una solución del intermedio I.iii (2,44 g, 9,23 mmol) en DCM (50 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (3,58 g, 3 eq.) y MsCl (1,27 g, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluye con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó empleando MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante CC (DCM/MeOH 1000:50:4) para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (1,40 g, 44 % de rendimiento).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,72 (s, 1H), 7,29 (dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,11 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 343,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

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

- 25 Una solución de bencil éster de ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (3,0 g, 10,5 mmol; preparado de acuerdo con WO 2007/107965) en THF (60 mL) se enfrió a -78 °C antes de la adición gota a gota de $n\text{BuLi}$ (5,1 mL de una solución 2,5 M en Hex, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se entibia a -15 °C. A esta temperatura se añadió buritato de (S)-glicidilo (1,98 g, 1,2 eq.) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió Cs_2CO_3 (la punta de una espátula) y la mezcla se calentó a 40 °C hasta la conversión completa. La mezcla se diluye con EA y se lavó con solución saturada de NH_4Cl y agua. La capa orgánica se secó empleando MgSO_4 , se concentró y se purificó mediante CC (Hex/EA 2:1 a 1:1) proveyendo el intermedio deseado como un sólido beige (1,09 g, 41 % de rendimiento).

- 30 RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : 7,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 2,5, 8,9$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 4,10-3,90 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H).

EM (ESI, m/z): 252,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

- 35 Una solución del intermedio J.i (430 mg, 1,7 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (0,81 mL, 2,9 eq.) y MsCl (0,16 mL, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. El residuo se trituró con éter para proveer el intermedio del título como un sólido beige (0,55 g, 98 % de rendimiento).

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

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

A mixture del intermedio J.ii (509 mg, 1,55 mmol) y NaI (927 mg, 6,18 mmol) en acetona (10 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente el disolvente se evaporó y el residuo es extractado con agua/DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó empleando MgSO_4 y se concentró. El residuo se trituró con éter para proveer el compuesto del título como un sólido beige (0,393 g, 70 % de rendimiento).

- 45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,07 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,10 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 9,1, 5,9$ Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,33 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 362,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación K: 2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster de ácido (RS)-metansulfónico:

K.i. (RS)-6-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

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

EM (ESI, m/z): 383,2 [M+H⁺].

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

A partir del intermedio K.i y empleando el Procedimiento general D, se obtuvo el intermedio del título después de CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) como un sólido naranja (1,53 g, 65 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 409,4 [M+H⁺].

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

15 Una solución del intermedio K.ii (1,50 g, 3,67 mmol) en THF (10 mL) se trató con una solución de TBAF (1 M en THF, 1 eq.). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h, después de los cual se añadieron agua y EA. La capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de éter/EA para proveer el intermedio del título como un sólido beige (730 mg, 68 % de rendimiento).

20 EM (ESI, m/z): 295,1 [M+H⁺].

K.iv. 2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster de ácido (RS)-metansulfónico:

25 Una solución del intermedio K.iii (700 mg, 2,34 mmol) en DCM anhidro (12 mL) y DIPEA (1,1 mL, 6,8 mmol) se enfrió a 0 °C y se añadió MsCl (0,23 mL, 2,9 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo amarillo se purificó mediante by CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer el intermedio del título como un sólido beige (795 mg, 90 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 373,1 [M+H⁺].

30 Preparación L: rac-5-aminometil-3-fluoro-5,6-dihidro-4H-1,6a-diaza-fenalen-7-ona:

L.i. etil éster de ácido rac-2-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:

35 A una solución de LiHMDS (1 M, 17 mL, 2,2 eq.), enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de etil éster de ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (1,70 g, 7,82 mmol, preparado de acuerdo con *Tetrahedron Lett.* (2003), **44**, 2807-2811) en THF (20 mL). La solución se agitó a la misma temperatura durante 90 min. Una solución de 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (2,12 g, 1 eq., preparado de acuerdo con el documento WO 2008/078305) en THF (10 mL) se añadió rápidamente y la reacción continúa 2 h, manteniéndose la temperatura interna por debajo de -50 °C. Se añadieron agua (100 mL) y EA (200 mL). Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na₂SO₄, filtraron y concentraron hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (Hept-
40 EA 2-1) para proveer el intermedio del título como un aceite amarillo (2,38 g, 75 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 408,6 [M+H⁺].

L.ii. terc-butil éster de ácido rac-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-hidroxi-metil-propil]-carbámico:

45 A una solución del intermedio L.i (2,38 g, 5,84 mmol) en THF (80 mL), enfriada a -5 °C, se añadió en una porción LiAlH₄ (776 mg, 3,5 eq.). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió agua (2,7 mL) cuidadosamente, seguida de NaOH 2 M (4,7 mL) y agua (4,7 mL). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, se añadió Na₂SO₄ (7 g) y la mezcla se agitó durante 15 min. Los sólidos se retiraron mediante filtración y se lavaron a fondo con EA. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 1-1) para proveer el intermedio del título como un aceite amarillo pálido (1,59 g, 74 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 366,2 [M+H⁺].

L.iii. 2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil éster de ácido rac-metansulfónico:

- 5 A una solución del intermedio L.ii (657 mg, 1,80 mmol) en DCM (15 mL) se añadió a 0 °C, TEA (0,50 mL, 2 eq.) y MsCl (0,17 mL, 1,2 eq.). La reacción continúa 1 h a esta temperatura. Se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron empleando Na₂SO₄, filtraron y concentraron hasta sequedad. El residuo se empleó a continuación sin purificación adicional para proveer el intermedio del título como un aceite naranja (0,794 g, cuant.).

10 EM (ESI, m/z): 444,0 [M+H⁺].

L.iv. terc-butil éster de ácido rac-(3-fluoro-7-oxo-5,6-dihidro-4H,7H-1,6a-diaza-fenalen-5-ilmetil)-carbámico:

- 15 Una solución del intermedio L.iii (0,794 g, 1,79 mmol) en tolueno (20 mL) se calentó durante toda la noche a 85 °C y luego a 110 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y EA y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 1:1 a EA) para proveer el intermedio del título como un aceite amarillo pálido (0,226 g, 38 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 333,9 [M+H⁺].

L.v. rac-5-aminometil-3-fluoro-5,6-dihidro-4H-1,6a-diaza-fenalen-7-ona:

- 20 A partir del intermedio L.iv y empleando el Procedimiento general A, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (146 mg, 81 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 234,1 [M+H⁺].

Preparación M: rac-5-aminometil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

M.i. 8-alil-2-metoxi-[1,5]naftiridina:

- 25 Un matraz cargado con 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il éster de ácido trifluoro-metansulfónico (2,50 g, 8,11 mmol; preparado de acuerdo con WO 2007/107965), aliltributylestano (3,11 mL, 1,25 eq.) y DMF (20 mL) se desgasificó con N₂. Se añadieron LiCl (1,29 g, 3,75 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (234 mg, 0,025 eq.) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se vertió en NH₄OH acuoso al 10 % y EA, la capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron empleando 30 MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 2:1) para proveer el intermedio del título como un aceite amarillo (1,59 g, 98 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 201,5 [M+H⁺].

M.ii. rac-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-1,2-diol:

- 35 A una solución del intermedio M.i (1,59 g, 7,94 mmol) en DCM (28 mL) se añadió agua (4 mL), NMO (1,18 g, 1,1 eq.) y el K₂OsO₄ dihidrato (29 mg, 0,01 eq.). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo varias veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 %. El residuo se trituró con TBME para proveer el intermedio del título como un sólido beige (1,28 g, 69 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 235,2 [M+H⁺].

- 40 *M.iii. rac-1-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-2-ol:*

A una solución del intermedio M.ii (1,275 g, 5,44 mmol) en THF (60 mL) se añadieron imidazol (0,347 g, 1 eq.) y TBSCl (0,864 g, 1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proveer el intermedio del título como un sólido marrón claro (2 g, cuant.).

45 EM (ESI, m/z): 349,2 [M+H⁺].

M.iv. 1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil éster de ácido rac-metansulfónico:

A una solución del intermedio M.iii (1,79 g, 5,13 mmol) en DCM (20 mL) se añadieron a 0 °C, TEA (1,43 mL, 2 eq.) y MsCl (0,48 mL, 1,2 eq.). La reacción procedió 40 min a esta temperatura. Se añadió agua y las dos capas decantaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad para proveer el intermedio del título como un aceite amarillo (2,11 g, 96 % de rendimiento).

5 EM (ESI, m/z): 427,1 [M+H⁺].

M.v. rac-5-hidroximetil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Una solución del intermedio M.iv (2,12 g, 5,0 mmol) en DCE (3 mL) y tolueno (6 mL) se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla marrón oscuro se concentró y se purificó mediante CC (EA/MeOH 9:1, EA/MeOH/NH₄OH 9:1:0,1; DCM/MeOH/NH₄OH 1000:100:8) para proveer el intermedio del título como un aceite marrón (0,215 g, 21 % de rendimiento).

10

EM (ESI, m/z): 203,0 [M+H⁺].

M.vi. 7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-5-ilmetil éster de ácido rac-metansulfónico:

A una solución del intermedio M.v (0,25 g, 1,24 mmol) en DCM (7 mL) se añadió a 0 °C, TEA (0,344 mL, 2 eq.) y MsCl (0,115 mL, 1,2 eq.). La reacción continúa 1 h a esta temperatura. Se añadió agua. Las dos capas decantan y la capa acuosa se extrajo una vez más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad para proveer el intermedio del título como un sólido marrón (0,26 g, 75 % de rendimiento).

15

EM (ESI, m/z): 281,4 [M+H⁺].

M.vii. rac-5-azidometil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Una solución del intermedio M.vi (0,26 g, 0,93 mmol) en DMF (9 mL) se trató con azida de sodio (482 mg, 8 eq.) y se agitó a 50 °C durante 20 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proveer el intermedio del título como un aceite marrón (0,15 g, 71 % de rendimiento).

20

EM (ESI, m/z): 228,3 [M+H⁺].

M.viii. rac-5-aminometil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

A una solución del intermedio M.vii (145 mg, 0,64 mmol) en THF (1,5 mL) se añadieron PPh₃ (335 mg, 2 eq.), agua (0,115 mL, 10 eq.), AcOH (1 eq.), y HCl 1 N (1 eq.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en DCM y se extrajo con ácido cítrico acuoso al 10 % (2x). Las capas acuosas combinadas se alcalinizaron con NH₄OH y luego se extrajeron con DCM (para retirar el PPh₃O) y después con DCM/MeOH 9:1 (para obtener el producto). Las capas DCM/MeOH 9:1 combinadas se concentraron a presión reducida para proveer el intermedio del título como una espuma amarilla (50 mg, 39 % de rendimiento).

25

30

EM (ESI, m/z): 202,2 [M+H⁺].

Preparación N: (2S)-2-aminometil-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

La (S)-amina del título se preparó tal como se describe en la Preparación A, con la sola excepción de que durante la etapa A.iv, se empleó (DHQ)₂PHAL como ligando quirral (en lugar de (DHQD)₂PHAL).

35

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,36 (ddt, J = 13,0, 4,4, 8,5 Hz, 1H); 6,87 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 5,02 (m, 1H); 3,53 (ddq, J = 1,4, 9,0, 17,0 Hz, 1H); 3,36 (dd, J = 4,6, 11,1 Hz, 1H); 3,33 (traslapado m, 1H); 3,24 (dd, J = 3,0, 11,1 Hz, 1H); 1,31 (a, s, 2H).

Preparación O: rac-5-aminometil-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

40

O.i. rac-1-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-2-ol:

Una solución de rac-3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-1,2-diol (3,6 g, 14,2 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO 2008/003690) en THF (150 ml) y DMF (10 mL) se trató con imidazol (1,07 g, 1,1 eq.) y una solución de TBDMSCl (2,15 g, 1 eq.) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con EA y se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 1:1) para proveer el intermedio deseado como un sólido incoloro (4,5 g, 87 % de rendimiento).

45

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,65 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,79 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,42 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 2H), 0,91 (m, 9H), 0,07 (d, J = 2,3 Hz, 6H).

O.ii. *rac-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona*:

5 Una solución del intermedio O.i (4,5 g, 12,4 mmol) en DCM (75 mL) a 0 °C se trató con TEA (2,07 mL, 1,2 eq.) y MsCl (1,06 mL, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h, se diluye con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó empleando MgSO_4 y se concentró, se disuelve en DCE (100 mL) y se calentó a reflujo durante toda la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 1:1, EA) para proveer el compuesto deseado como un sólido incoloro (1,76 g, 42 % de rendimiento).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 9,7, 0,6 Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 10,5, 3,2 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 0,60 (m, 9H), -0,03 (s, 3H), -0,19 (s, 3H).

O.iii. *rac-3-fluoro-5-hidroximetil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona*:

15 Una solución del intermedio O.ii (1,76 g, 5,3 mmol) en THF (10 mL) se trató con TBAF (1 M en THF, 6,3 mL, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se repartió empleando EA y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó empleando MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante CC (EA, EA/MeOH 9:1), se trituró con éter y se filtró para proveer el alcohol del título como un sólido incoloro (892 mg, 77 % de rendimiento).

20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,09 (ddd, J = 11,7, 6,2, 3,8 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,37 (m, 1H).

O.iv. *3-fluoro-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-5-ilmetil éster de ácido rac-metansulfónico*:

25 Una suspensión del intermedio O.iii (660 mg, 3 mmol) en DCM (20 mL) se trató con TEA (0,83 mL, 2 eq.) y se enfrió a 2 °C. Se añadió MsCl (0,28 mL, 1,2 eq.) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proveer el mesilato deseado como un sólido beige (1 g, cuant.).

EM (ESI, m/z): 299,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

O.v. *rac-5-azidometil-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona*:

30 Una solución del intermedio O.iv (865 mg, 2,9 mmol) en DMF (6 mL) se trató con NaN_3 (226 mg, 1,2 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C durante toda la noche, se enfría y se repartió empleando EA y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante CC (EA) para proveer la azida del título como un aceite marrón (660 mg, 84 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 246,0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

O.vi. *rac-5-aminometil-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona*:

35 A una solución del intermedio O.v (60 mg, 2,44 mmol) en THF (14 mL) se añadieron PPh_3 (706 mg, 1,1 eq.) y agua (0,44 mL, 10 eq.). La mezcla se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre éter y agua. La capa acuosa se concentró *in vacuo*, se trituró con DCM/MeOH 9:1, se decantó desde material insoluble y se concentró *in vacuo* para proveer la amina del título como un sólido beige (0,42 g, 78 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 220,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

40

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

P.i. tert-butil-dimetil-[(R)-2-oxiranil-etoxi]-silano y (2S)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-1,2-diol:

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

Primer compuesto en eluir: *terc-butil-dimetil-[(R)-2-oxiranil-etoxi]-silano* (aceite incoloro, 25,3 g, 48 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,74 (m, 2H), 0,90 (d, J = 0,6 Hz, 9H), 0,06 (s, 6H).

5 Segundo compuesto en eluir: *(2S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-1,2-diol* (aceite incoloro, 24,9 g, 43 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,89 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,42 (s, s, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

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

10 Una solución de *6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona* (10,68 g, 59,3 mmol; producto comercial) y *terc-butil-dimetil-[(R)-2-oxiranil-etoxi]-silano* (primer compuesto en eluir en la etapa P.i, 12,0 g, 59,3 mmol) en 9-1 EtOH/H₂O (320 mL) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina inicial residual podía retirarse mediante la adición de Et₂O/MeOH seguida de filtración. El filtrado que contiene el producto se concentró a presión reducida para proveer el intermedio del título como un aceite marrón (18,8 g, 83 % de rendimiento) que se emplea como tal en la siguiente etapa.

EM (ESI, m/z): 383,2 [M+H⁺].

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

20 Una solución del intermedio P.ii (23,5 g, 49,1 mmol) y CDI (9,57 g, 1,2 eq.) en THF (250 mL) se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió empleando EA y agua. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer el intermedio del título como un sólido incoloro (8,4 g, 42 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 409,3 [M+H⁺].

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

25 Una solución del intermedio P.iii (8,4 g, 20,6 mmol) en THF (50 mL) se trató con TBAF (solución 1 M en THF, 24,7 mL, 1,2 eq.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla se repartió empleando agua y EA y la capa acuosa se extrajo con EA (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O/EA para proveer el intermedio del título como un sólido blancuzco (4,79 g, 79 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 295,5 [M+H⁺].

30 *P.v. 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster de ácido metansulfónico:*

35 Una solución del intermedio P.iv (4,7 g, 16,0 mmol) y DIPEA (7,54 mL, 2,9 eq.) en DCM anhidro (80 mL) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con MsCl (1,50 mL, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer el intermedio del título como un sólido blancuzco (5,80 g, 98 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 373,4 [M+H⁺].

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

40 Una suspensión del intermedio P.v (3,5 g, 9,4 mmol) y NaI (4,23 g, 3 eq.) en 2-butanona (35 mL) se calentó a 85 °C durante toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con éter/EA (20 mL) y se trató con Na₂S₂O₃ al 10 % (60 mL). Después de agitación durante 10 min, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O/EA para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (3,52 g, 93 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 405,0 [M+H⁺].

45

Preparación Q: 6-[(S)-5-(2-Yodo-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Q.i. (S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butil éster de ácido toluen-4-sulfónico:

5 A una solución de (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-1,2-diol (23,9 g, 108 mmol; segundo compuesto en eluir de la Preparación P, etapa P.i) y DMAP (2,65 g, 0,2 eq.) en DCM (80 mL) enfriado a 0 °C se añadieron TEA (43,8 mL, 2,9 eq.) y una solución de TsCl (20,7 g, 1,1 eq.) en DCM (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se vertió en NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 2:1) para proveer el intermedio del título como un aceite incoloro (31,3 g, 77 % de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,02 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

10 Q.ii. (2S)-tert-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano:

15 A una solución del intermedio Q.i (31,1 g, 83,1 mmol) en THF (350 mL) se añadió NaOH 2 M (35 mL) y la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se suspendió en NaOH 1 M (200 ml) y se extrajo con TBME (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante destilación de Kugelrohr para proveer el intermedio del título como un aceite incoloro (14,7 g, 87 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,74 (m, 2H), 0,90 (d, J = 0,6 Hz, 9H), 0,06 (s, 6H).

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

20 Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (8,0 g, 44,5 mmol; producto comercial) y el intermedio Q.ii (9,0 g, 1 eq.) en EtOH/H₂O 9-1 (250 mL) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina inicial residual se podía retirar mediante la adición de Et₂O/MeOH seguida de filtración. El filtrado que contiene el producto se concentró a presión reducida para proveer el intermedio del título como un aceite marrón (14,58 g, 86 % de rendimiento) que se usó como tal en la siguiente etapa .

EM (ESI, m/z): 383,2 [M+H⁺].

25

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

30 Una solución del intermedio Q.iii (14,5 g, 37,9 mmol) y CDI (8,60 g, 1,4 eq.) en THF (180 mL) se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre EA y agua. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer el intermedio del título como un sólido incoloro (5,56 g, 36 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 409,3 [M+H⁺].

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

35 Una solución del intermedio Q.iv (5,50 g, 13,6 mmol) en THF (30 mL) se trató con TBAF (solución 1 M en THF, 16,3 mL, 1,2 eq.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla se repartió entre agua y EA y la capa acuosa se extrajo con EA (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O/EA para proveer el intermedio del título como un sólido blancuzco (3,08 g, 77 % de rendimiento).

40 EM (ESI, m/z): 295,5 [M+H⁺].

Q.vi. 2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster de ácido metansulfónico:

45 Una solución del intermedio Q.v (3,0 g, 10,2 mmol) y DIPEA (4,8 ml, 2,9 eq.) en DCM anhidro (50 mL) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con MsCl (0,96 mL, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter para proveer el intermedio del título como un sólido blancuzco (3,64 g, 96 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 373,4 [M+H⁺].

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

5 Una suspensión del intermedio Q.vi (2,5 g, 6,7 mmol) y NaI (3,02 g, 3 eq.) en 2-butanona (25 mL) se calentó a 85 °C durante toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con éter/EA (20 ml) y se trató con Na₂S₂O₃ al 10 % (60 ml). Después de agitar durante 10 min, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O/EA para proveer el compuesto del título como un sólido ligeramente naranja (2,11 g, 78 % de rendimiento).

10 EM (ESI, m/z): 405,1 [M+H⁺].

Preparación R: 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster de ácido metansulfónico:

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

15 Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (producto comercial; 6,49 g, 39,5 mmol) y terc-butil-dimetil-[(R)-2-oxiranil-etoxi]-silano (compuesto que eluye en primer lugar en la etapa P.i de la Preparación P; 8,0 g, 39,5 mmol) en EtOH/H₂O 9-1 (240 mL) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina inicial residual podía retirarse mediante la adición de Et₂O/MeOH seguida de filtración. El filtrado que contiene el producto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer el intermedio del título como un aceite marrón (5,82 g, 40 % de rendimiento).

20 para proveer el intermedio del título como un aceite marrón (5,82 g, 40 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 367,3 [M+H⁺].

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

25 Una solución del intermedio R.i (5,8 g, 15,8 mmol) y CDI (3,07 g, 1,2 eq.) en THF (50 mL) se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió empleando EA y agua. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O/EA/MeOH para proveer el intermedio del título como un sólido beige (2,7 g, 43 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 393,5 [M+H⁺].

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

35 Una solución del intermedio R.ii (2,70 g, 6,88 mmol) en THF (15 mL) se trató con TBAF (solución 1 M en THF, 8,3 mL, 1,2 eq.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se repartió empleando agua y EA y la capa acuosa se extrajo con EA (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron empleando MgSO₄ y se concentran. El residuo se trituró con Et₂O/MeOH para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (1,25 g, 65 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 279,5 [M+H⁺].

R.iv. 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster de ácido metansulfónico:

40 Una solución del intermedio R.iii (2,1 g, 7,55 mmol) y DIPEA (3,57 mL, 2,9 eq.) en DCM anhidro (40 mL) se enfrió a 0 °C y tratada gota a gota con MsCl (0,71 mL, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH para proveer el intermedio del título como un sólido blancuzco (1,16 g, 43 % de rendimiento).

45 EM (ESI, m/z): 357,2 [M+H⁺].

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

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

5 Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (5,03 g, 30,6 mmol; producto comercial) e intermedio Q.ii (6,2 g, 1 eq.) en EtOH/H₂O 9-1 (180 mL) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina inicial residual se puede retirar mediante la adición de Et₂O/MeOH seguida de filtración. El filtrado que contiene el producto se concentró a presión reducida para proveer el intermedio del título como un aceite marrón (9,45 g, 84 % de rendimiento) que se usó como tal en la siguiente etapa.

EM (ESI, m/z): 367,2 [M+H⁺].

10

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

15 Una solución del intermedio S.i (9,4 g, 25,6 mmol) y CDI (4,99 g, 1,2 eq.) en THF (100 mL) se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió empleando EA y agua. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,5 M (2x) y agua, son secadas empleando MgSO₄ y concentradas. El residuo se trituró, los sólidos son retirados mediante filtración (principalmente materias primas e impurezas) y el filtrado se concentró. El sólido resultante se trituró una vez más, los sólidos son retirados mediante filtración (principalmente materias primas e impurezas) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer el intermedio del título como un sólido beige (2,40 g, 24 % de rendimiento).

20 EM (ESI, m/z): 393,4 [M+H⁺].

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

25 Una solución del intermedio S.ii (2,40 g, 6,11 mmol) en THF (12 mL) se trató con TBAF (solución 1 M en THF, 7,33 mL, 1,2 eq.) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 6 h. La mezcla se repartió empleando agua y EA y la capa acuosa se extrajo con EA (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O/EA para proveer el intermedio del título como un sólido blancuzco (0,82 g, 48 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 279,5 [M+H⁺].

30 S.iv. 2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster de ácido metansulfónico:

35 Una solución del intermedio S.iii (0,82 g, 2,95 mmol) y DIPEA (1,4 mL, 2,9 eq.) en DCM anhidro (15 mL) se enfrió a 0 °C y tratada gota a gota con MsCl (0,28 mL, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH para proveer el compuesto del título como un sólido beige (0,61 g, 58 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 357,3 [M+H⁺].

Preparación T: 4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-2-ilmetil éster de ácido rac-metansulfónico:

40 T.i. rac-3-(2-metoxi-quinolin-8-il)-propan-1,2-diol:

45 Una mezcla de 2-metoxi-quinolin-8-il éster de ácido trifluoro-metansulfónico (3,07 g, 10 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 2006/021448), alitributilestanano (3,8 mL, 1,25 eq.), Pd(PPh₃)₄ (0,29 g, 0,025 eq.) y LiCl (1,6 g, 3,75 eq.) en DMF (20 mL) se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA. La capa acuosa se extrajo una vez más con EA y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 9:1) para proveer 8-alil-2-metoxi-quinolina que está contaminada con residuos de estanano. El aceite crudo se dihidroxiló de acuerdo con el Procedimiento general F empleando AD-mix

β , obteniéndose, después de purificación mediante CC (Hept/EA 2:1, 1:1, EA) un sólido incoloro (2,04 g, 87 % de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,10 (s, 3H); 3,62 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,09 (s, 1H).

5

T.ii. rac-1-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(2-metoxi-quinolin-8-il)-propan-2-ol:

A partir del intermedio T.i (20,3 g; 8,70 mmol) y empleando el Procedimiento general G, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (2,87 g; 95 % de rendimiento).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 10,0, 6,4 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

T.iii. 1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(2-metoxi-quinolin-8-il)-etil éster de ácido rac-metansulfónico:

A partir del intermedio T.ii (2,80 g, 8,03 mmol) y empleando el Procedimiento general C, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (3,0 g; 88 % de rendimiento).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,07 (m, 3H), 3,82 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 13,2, 5,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 13,2, 7,9 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

T.iv. rac-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

20 Una solución del intermedio T.iii (3,0 g; 7,05 mmol) en DCE (40 ml) se calentó a 85 °C durante toda la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material crudo se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (ESI, m/z): 316,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

T.v. rac-2-hidroximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

25 A partir del intermedio T.iv (2,21 g; 7 mmol) y empleando el Procedimiento general E, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (1,40 g; pureza: alrededor de 70 %; contaminado con sales de NBu_4), que se usó como tal sin purificación adicional en la etapa siguiente.

EM (ESI, m/z): 202,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

30 *T.vi. 4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-2-ilmetil éster de ácido rac-metansulfónico:*

A partir del intermedio T.v (1,40 g, 7 mmol) y empleando el Procedimiento general C, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (1,3 g; 95 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 280,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

35 **Preparación U: 6-[(R)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

U.i. 6-[(R)-5-(2-azido-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

En analogía con la Preparación A etapa A.xi, el compuesto de la Preparación P (2,5 g; 6,71 mmol) se hizo reaccionar con NaN_3 , obteniéndose un sólido beige (1,9 g; 89 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 320,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

40

U.ii. 6-[(R)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del intermedio U.i (1,8 g; 5,63 mmol) en MeOH/THF (70 mL, 1:2) se hidrogenó sobre 10 % Pd/C durante 2 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en éter, obteniéndose un sólido incoloro (1,40 g; 85 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 294,4 [M+H⁺].

5

Preparación V: rac-2-aminometil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

V.i. rac-2-azidometil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

En analogía con la Preparación A, etapa A.xi, una solución del intermedio T.vi (1,2 g; 4,29 mmol) en DMF se hizo reaccionar con NaN₃, obteniéndose un aceite amarillo (900 mg; 93 % de rendimiento).

10 EM (ESI, m/z): 227,4 [M+H⁺].

V.ii. rac-2-aminometil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

En analogía con la Preparación A, etapa A.xii, el intermedio V.i (850 mg; 3,75 mmol) se hizo reaccionar con PPh₃/H₂O, obteniéndose un aceite amarillo (260 mg; 35 % de rendimiento).

15 EM (ESI, m/z): 201,4 [M+H⁺]

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

En analogía con la Preparación H, etapa H.v, el compuesto de la Preparación R (1,16 g; 3,25 mmol) se hizo reaccionar con NaI, obteniéndose un sólido blancuzco (0,91 g; 72 % de rendimiento).

20 EM (ESI, m/z): 389,0 [M+H⁺]

Preparación X: (S)-5-aminometil-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

X.i. 8-aliil-2-metoxi-quinoxalina:

25 Una suspensión de 8-(bromometil)-2-metoxi-quinoxalina (8,0 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2008/078305) y K₂CO₃ (8,74 g) en dioxano (154 mL) y agua (20 mL) se desgasificó mediante burbujeo de N₂ a través de ella durante 20 min y se trató con el complejo Pd(dppf)Cl₂.DCM (1:1) (521 mg) y el complejo anhídrido vinilborónico piridina (5,12 g). La reacción se agitó aún más a 110 °C durante 2 días y se repartió entre agua y éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó empleando MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CC (Hex/EA 9:1 hasta 4:1), obteniéndose un líquido amarillo (4,70 g, 74 % de rendimiento).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,47 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,93 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

X.ii. (R)-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-propan-1,2-diol:

35 El intermedio X.i. (4,7 g) se dihidroxiló empleando AD-mix β de acuerdo con el Procedimiento general F. El diol deseado se aisló después de CC (EA, EA/MeOH 9:1) como un aceite incoloro (5 g, 91 % de rendimiento)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 2H).

X.iii. (R)-1-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-propan-2-ol:

40 A partir del intermedio X.ii (5,0 g) y empleando el Procedimiento general G, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (6,10 g; 82 % de rendimiento) tras la purificación mediante CC (Hept/EA 1:1).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,49 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 2H), 3,34 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

X.iv. (S)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

A partir del intermedio X.iii (6,0 g) y empleando el Procedimiento general C para la formación de mesilato, seguido de calentamiento de la mezcla de reacción durante 3 días a 80 °C para completar la ciclización, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (4,80 g; 88 % de rendimiento).

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,23 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 0,61 (m, 9H), -0,03 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

X.v. (S)-5-hidroximetil-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

- 10 A partir del intermedio X.iv (4,80 g) y empleando el Procedimiento general E, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (2,60 g; 85 % de rendimiento).

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,9, 7,0 Hz, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,29 (m, 1H).

- 15 *X.vi. (S)-3-oxo-5,6-dihidro-3H-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico:*

A partir del intermedio X.v (2,60 g) y empleando el Procedimiento general C, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (3,0 g; 83 % de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,24 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 10,5, 4,4 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 10,5, 2,6 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,92 (s, 3H).

20

X.vii. (S)-5-azidometil-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

En analogía con la Preparación A, etapa A.xi, una solución del intermedio X.vi (3,0 g) en DMF se hizo reaccionar con NaN₃, obteniéndose un sólido beige (1,90 g; 78 % de rendimiento).

- 25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,24 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,34 (m, 1H).

X.viii. (S)-5-aminometil-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

En analogía con la Preparación A, etapa A.xii, el intermedio X.vii (1,40 g) se hizo reaccionar con PPh₃/H₂O, obteniéndose una espuma marrón (1,40 g; 83 % de rendimiento).

- 30 EM (ESI, m/z): 202,3 [M+H⁺].

Preparación Y: 2-{3-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-2-oxo-oxazolidin-5-il}-etil éster de ácido rac-metansulfónico:*Y.i. 6-bromo-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

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

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

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

Una solución de 2-[2-[[[terc-butil]dimetilsilil]oxi]etil]-oxirano (5,0 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/144423) en MeOH (150 mL) se hizo reaccionar con NaN_3 (3,95 g) y NH_4Cl (2,37 g). La mezcla de reacción se agitó aún más a 80 °C durante toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió empleando EA y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó empleando Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo (4,9 g, 81 % de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,01 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Y.iii. *rac-1-amino-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-2-ol*:

Una solución del intermedio Y.ii (4,85 g) en THF (100 mL) se hidrogenó durante 3 h sobre 10 % de Pd/C (1,0 g). El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo (4,1 g, 94,5 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 219,8 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Y.iv. *rac-5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazolidin-2-ona*:

A partir del intermedio Y.iii (4,0 g) y empleando el Procedimiento general D, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro (3,3 g; 73,8 % de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,22 (a, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,33 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 0,89 (m, 9H), 0,07 (m, 6H).

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

Los intermedios Y.iv (1,97 g) e Y.i (2,8 g), CuI (305 mg) y K_2CO_3 (2,2 g) se colocaron en un matraz de fondo redondo y el matraz se enjuagó con argón. Se añadieron trans-1,2-diaminociclohexano (1,2 mL) y dioxano (60 mL) a la mezcla y el matraz de reacción se enjuagó de nuevo con argón. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 días y se repartió empleando EA y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM/MeOH 19:1) obteniéndose, después de la cristalización en Hept, un sólido incoloro (1,7 g, 41 % de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

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

A partir del intermedio Y.v (1,7 g) y empleando el Procedimiento general E, se obtuvo el compuesto del título después de purificación mediante CC (EA luego EA/MeOH 9:1) como un aceite amarillo (1,4 g; 100 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 400,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

A partir del intermedio Y.vi (1,32 g) y empleando el Procedimiento general C, se obtuvo el compuesto del título como una espuma incolora (1,3 g; 82,5 % de rendimiento)

EM (ESI, m/z): 477,8 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplos

Ejemplo 1: *2-(RS)-{[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona*:

El compuesto del título, preparado de acuerdo con el Procedimiento general B y a partir del compuesto de la Preparación F (0,065 g, 0,3 mmol) y del compuesto de la Preparación H (0,117 g, 0,3 mmol), se aisló después de cristalización en éter/MeOH como un sólido amarillento (0,025 g, 17 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 480,2 [M+H⁺].

5

Ejemplo 2: 2-(RS)-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona:

El compuesto del título, preparado de acuerdo con el Procedimiento general B y a partir del compuesto de la Preparación F (0,065 g, 0,3 mmol) y del compuesto de la Preparación I (0,103 g, 0,3 mmol), se aisló después de cristalización en éter/MeOH como un sólido incoloro (0,03 g, 21 % de rendimiento).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 10,68 (m, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 5,3, 2,6 Hz, 1H), 6,88 (m, 3H), 4,52 (m, 4H), 4,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,96 (m, 4H).

EM (ESI, m/z): 464,4 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 3: (6RS)-8-fluoro-6-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación G y del compuesto de la Preparación H y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (27 mg, 20 % de rendimiento).

20 RMN de ¹H (DMSO-d6) δ: 10,53 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,10 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 495,1 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 4: (6RS)-8-fluoro-6-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación G y del compuesto de la Preparación I y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (18 mg, 13 % de rendimiento).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 9,86, 9,56 (2 s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,93 (m, 3H), 6,71 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 479,1 [M+H⁺].

Ejemplo 5: (6RS)-6-({[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-8-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona:

35 A partir del compuesto de la Preparación G y del compuesto de la Preparación J y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma incolora (3 mg, 37 % de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,93 (m, 3H), 6,63 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,99 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).

40 EM (ESI, m/z): 466,2 [M+H⁺].

Ejemplo 6: (R)-9-fluoro-2-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

A partir del compuesto de la Preparación A y del compuesto de la Preparación H y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como una espuma incolora (50 mg, 28 % de rendimiento).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,26 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,98 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,63 (s, 1H).

EM (ESI, m/z): 481,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 7: (6RS)-8-fluoro-6-{2-[(RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona:

10 A partir del compuesto de la Preparación E y del compuesto de la Preparación K y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (6 mg, 10 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 495,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

15 **Ejemplo 8: (R)-9-fluoro-2-([(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación A y del compuesto de la Preparación I y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (43 mg, 25 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 465,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

20 **Ejemplo 9: (RS)-9-fluoro-2-([(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación B y del compuesto de la Preparación H y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (84 mg, 48 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 481,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25 **Ejemplo 10: (R)-9-fluoro-2-([2-[(RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación A y del compuesto de la Preparación K y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (32 mg, 24 % de rendimiento).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,12 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,60 (s, 1H).

EM (ESI, m/z): 495,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

35 **Ejemplo 11: (RS)-2-([(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a-aza-fenalen-4-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación C y del compuesto de la Preparación H y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (41 mg, 29 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 479,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

40 **Ejemplo 12: (RS)-9-fluoro-2-([(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a-aza-fenalen-4-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación D y del compuesto de la Preparación H y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (32 mg, 21 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 497,1 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 13: (RS)-3-fluoro-5-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-5,6-dihidro-4H-1,6a-diaza-fenalen-7-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación L y del compuesto de la Preparación H y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (56 mg, 37 % de rendimiento).

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 9,15 (s, 0,5H), 8,95 (s, 0,5H), 8,38 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 10,0, 3,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 23,4, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 12,3, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 13,5, 10,0 Hz, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,11 (m, 3H), 2,95-2,50 (m, 3H), 2,20 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 496,3 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 14: (RS)-3-fluoro-5-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-5,6-dihidro-4H-1,6a-diaza-fenalen-7-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación L y del compuesto de la Preparación I y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (27 mg, 19 % de rendimiento).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,69 (s, 1H), 8,46 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 9,7, 1,5 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,02 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,61 (m, 3H), 2,20 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 480,4 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 15: (RS)-3-fluoro-5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrololo[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación O y del compuesto de la Preparación P y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (110 mg, 24 % de rendimiento).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,59 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,58 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,15 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 496,2 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 16: (S)-9-fluoro-2-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrololo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación N y del compuesto de la Preparación I y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (67 mg, 39 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 465,3 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 17: (S)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrololo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación N y del compuesto de la Preparación P y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (67 mg, 45 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 495,1 [M+H⁺].

Ejemplo 18: (R)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

A partir del compuesto de la Preparación A y del compuesto de la Preparación P y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (24 mg, 18 % de rendimiento).

5 EM (ESI, m/z): 495,2 [M+H⁺].

Ejemplo 19: (S)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

10 A partir del compuesto de la Preparación N y del compuesto de la Preparación Q y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (71 mg, 4 8 % de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,01 (m, 1H), 7,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,01 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 495,1 [M+H⁺].

15

Ejemplo 20: (R)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

A partir del compuesto de la Preparación A y del compuesto de la Preparación Q y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (75 mg, 55 % de rendimiento).

20 EM (ESI, m/z): 495,3 [M+H⁺].

Ejemplo 21: (RS)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

25 A partir del compuesto de la Preparación B y del compuesto de la Preparación R y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (46 mg, 39 % de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 5,9, 2,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 9,7, 1,5 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 479,2 [M+H⁺].

30

Ejemplo 22: (RS)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

A partir del compuesto de la Preparación B y del compuesto de la Preparación S y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (31 mg, 26 % de rendimiento).

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 5,9, 2,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 9,7, 1,5 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 479,2 [M+H⁺].

Ejemplo 23: (RS)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Una solución del compuesto del Ejemplo 21 (30 mg, 0,063 mmol) en MeOH (4 ml) y AcOH (1 ml) se hidrogenó empleando 10 % de Pd/C (14 mg) a 50 °C durante toda la noche. El catalizador se retiró mediante filtración, se lavó

con MeOH/DCM y se concentró para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (20 mg, 66 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 481,3 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 24:** (RS)-5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirroló[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

A partir del compuesto de la Preparación M y del compuesto de la Preparación P y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como una resina marrón (6 mg, 11 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 478,0 [M+H⁺].

10

Ejemplo 25: (RS)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirroló[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

A partir del compuesto de la Preparación M y del compuesto de la Preparación S y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón (10 mg, 19 % de rendimiento).

15 EM (ESI, m/z): 462,0 [M+H⁺].

Ejemplo 26: (RS)-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

20 A partir del compuesto de la Preparación T y del compuesto de la Preparación U y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (55 mg, 32 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 476,9 [M+H⁺].

Ejemplo 27: (RS)-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

25 A partir del compuesto de la Preparación V y del compuesto de la Preparación W y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (41 mg, 24 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 461,0 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 28:** (RS)-2-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]metil-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

A partir del compuesto de la Preparación V y del compuesto de la Preparación H y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (42 mg, 24 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 463,0 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 29:** (S)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirroló[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación X y del intermedio Q.vi y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (60 mg, 25 % de rendimiento).

40 RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 10,53 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,41 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 478,2 [M+H⁺].

Ejemplo 30: (S)-5-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

5 A partir del compuesto de la Preparación X y del compuesto de la Preparación H y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un sólido beige (80 mg, 34 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 464,2 [M+H⁺].

Ejemplo 31: (RS)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

10 31.i. (RS)-5-[(S)-2-({3-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación X y del compuesto de la Preparación Y, y empleando el Procedimiento general B, se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón (250 mg, 47 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 583,2 [M+H⁺].

15 31.ii. (RS)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

20 Una solución del intermedio 31.i (250 mg) en TFA se agitó en un frasco sellado a 90 °C durante 2 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM y NH₄OH acuoso. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó empleando MgSO₄, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (EA/MeOH 9:1 que contiene 1 % de NH₄OH) y se cristalizó en éter/EA, obteniéndose un sólido beige (100 mg; 50 % de rendimiento).

RMN de ¹H (DMSO d6) δ: 11,15 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

25 EM (ESI, m/z): 463,2 [M+H⁺].

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Ensayos *in vitro*

Procedimientos experimentales:

30 Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI, en mg/l) se determinan en caldo de cultivo de Mueller-Hinton ajustado en cationes mediante un procedimiento de microdilución de acuerdo con la descripción provista en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", norma aprobado, 7^a edición, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, USA, 2006.

Resultados:

35 Todos los compuestos Ejemplo se analizan frente a varias bacterias grampositivas y gramnegativas.

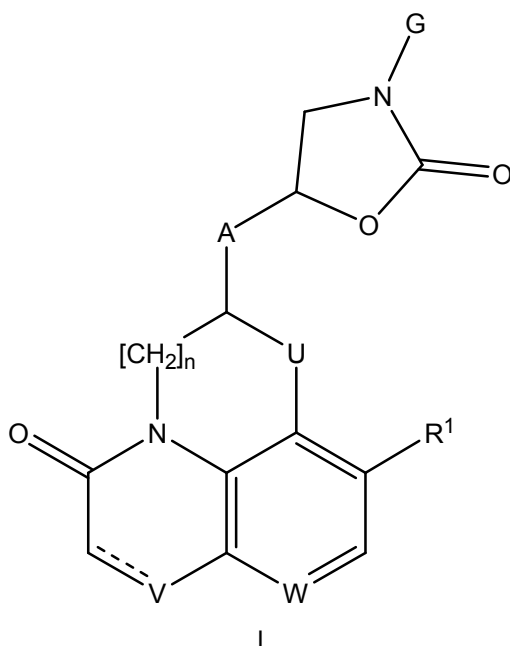
Los resultados antibacterianos típicos se proporcionan en la tabla a continuación (CMI en mg/l).

ES 2 411 930 T3

Ejemplo N°	<i>M. catarrhalis</i> A894	Ejemplo N°	<i>M. catarrhalis</i> A894
1	≤ 0,063	17	≤ 0,063
2	0,5	18	≤ 0,063
3	≤ 0,063	19	≤ 0,063
4	≤ 0,063	20	≤ 0,063
5	≤ 0,063	21	≤ 0,063
6	≤ 0,063	22	≤ 0,063
7	≤ 0,063	23	≤ 0,063
8	0,125	24	2
9	≤ 0,063	25	4
10	≤ 0,063	26	≤ 0,063
11	≤ 0,063	27	≤ 0,063
12	≤ 0,063	28	≤ 0,063
13	≤ 0,063	29	≤ 0,063
14	≤ 0,063	30	0,125
15	≤ 0,063	31	≤ 0,063
16	0,125		

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I



5 en la que

n es 0 o 1;

R¹ representa H o F;

U representa CH₂ o, cuando n sea 1, O o NH;

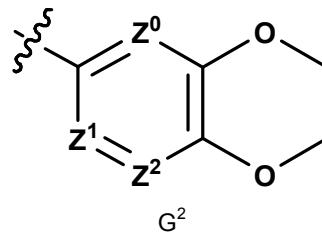
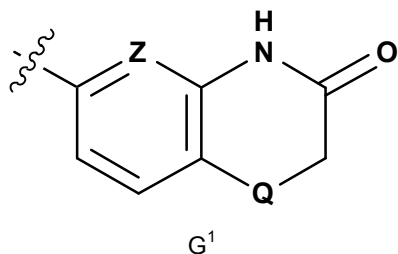
“——” es un enlace o está ausente;

10 V representa CH o N cuando “——” es un enlace, o V representa CH₂ o NH cuando “——” está ausente;

W representa CH o N;

A es -(CH₂)_p-NH-(CH₂)_q- en la que p es 1 y q es 1 o 2 o, cuando U representa CH₂ y n es 1, p también puede ser 0 y q entonces es 2;

G representa uno de los grupos G¹ y G² representados a continuación



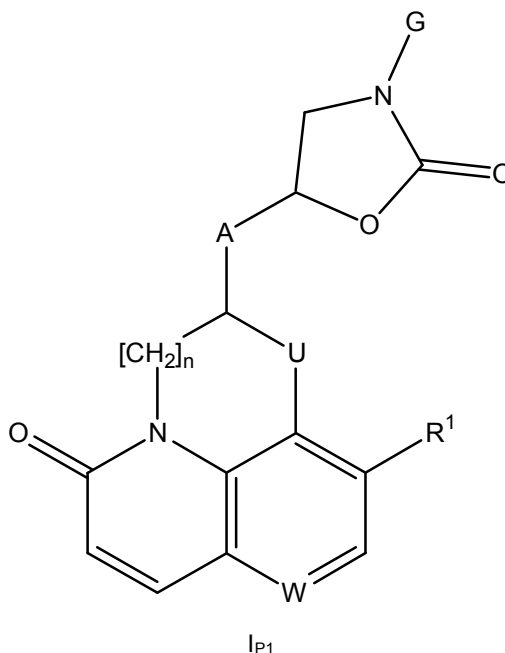
15 en los que

Z representa N o CH y Q representa O o S; y

Z⁰, Z¹ y Z² cada uno representan CH, o Z⁰ y Z¹ cada uno representa CH y Z² representa N, o Z⁰ representa CH, Z¹ representa N y Z² representa CH o N, o Z⁰ representa N y Z¹ y Z² cada uno representan CH;

o una sal de un tal compuesto.

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



5 en la que

n es 0 o 1;

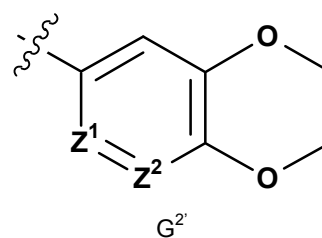
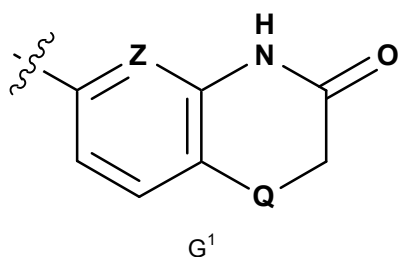
R¹ representa H o F;

U representa CH₂ o, cuando n sea 1, O;

W representa CH o N;

10 A es $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$ en la que p es 1 y q es 1 o 2 o, cuando U representa CH₂ y n es 1, p también puede ser 0 y q entonces es 2;

G representa uno de los grupos G¹ y G² representados a continuación



en los que Z, Z¹ y Z² cada uno representa de manera independiente N o CH y Q representa O o S;
o una sal de un tal compuesto.

15 3.- Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que W representa CH;
o una sal de un tal compuesto.

4.- Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que W representa N;
o una sal de un tal compuesto.

5.-Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ representa F;

o una sal de un tal compuesto.

6.-Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que U representa O;
o una sal de un tal compuesto.

7.-Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual U representa CH₂;

5 o una sal de un tal compuesto.

8.-Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual G representa el grupo G¹ y Z representa CH; o una sal de un tal compuesto.

9.- Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, en la que G representa S.

10 10.- Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicación 1 a 7, en la que G representa el grupo G² o G^{2'}; o una sal de un tal compuesto.

11.- Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado de entre los siguientes:

– 2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona;

15 – 2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a,7-diaza-fenalen-4-ona;

– 8-fluoro-6-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona;

– 8-fluoro-6-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona;

20 – 6-(((R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-8-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona;

– (R)-9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

25 – 8-fluoro-6-{2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-3-ona;

– (R)-9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

– 9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

30 – (R)-9-fluoro-2-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

– 2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a-aza-fenalen-4-ona;

35 – 9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-2,3-dihidro-1-oxa-3a-aza-fenalen-4-ona;

– 3-fluoro-5-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-5,6-dihidro-4H-1,6a-diaza-fenalen-7-ona;

– 3-fluoro-5-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-5,6-dihidro-4H-1,6a-diaza-fenalen-7-ona;

40 – 3-fluoro-5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;

– (S)-9-fluoro-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

- (S)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (R)-9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 5 - (S)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (R)-9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 10 - 9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-2-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 15 - 5-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
- 5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona;
- 20 - 2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 2-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 2-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 25 - (S)-5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;
- (S)-5-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;
- 30 - 5-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;

o una sal de un tal compuesto.

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

- 35 13.- Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

- 40 14.- Uso de un compuesto de fórmula I tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

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