

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 217**

51 Int. Cl.:

C07D 471/06 (2006.01)
C07D 471/16 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2009 E 09740759 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2344495**

54 Título: **Compuestos antibióticos de oxazolidinona tricíclicos**

30 Prioridad:

07.10.2008 WO PCT/IB2008/054109
13.03.2009 WO PCT/IB2009/051059
30.06.2009 WO PCT/IB2009/052843

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 217 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 de oxazolidinona tricíclicos

La presente invención se refiere a compuestos antibióticos de oxazolidinona tricíclicos, una composición farmacéutica antibacteriana que los contiene y el uso de estos compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas). Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra una diversidad de patógenos humanos y veterinarios, incluyendo entre otros, bacterias y micobacterias Gram-positivas y Gram-negativas aerobias y anaerobias.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión de evolución selectiva sobre los microorganismos para producir mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerban el problema del desarrollo de la resistencia mediante la creación de situaciones de crecimiento lento para los microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales, y mediante el soporte de reservorios huésped a largo plazo, por ejemplo, en pacientes inmunodeprimidos.

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, son difíciles, cuando no imposibles, de tratar.

- *S. aureus* es resistente a β -lactamas, quinolonas y ahora incluso a la vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está haciendo resistente a los antibióticos de penicilina o quinolona e incluso a nuevos macrólidos;
- *Enterococci* son resistentes a la quinolona y la vancomicina y los antibióticos de β -lactama son ineficaces contra estas cepas;
- *Enterobacteriaceae* son resistentes a la cefalosporina y la quinolona;
- *P. aeruginosa* son resistentes a la β -lactama y la quinolona.

Además, la incidencia de cepas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos tales como las *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, aumenta de manera constante y los nuevos organismos emergentes tales como *Acinetobacter spp.* o *Clostridium difficile*, que se han seleccionado durante terapia con los antibióticos actualmente empleados, se están convirtiendo en un verdadero problema en las instalaciones hospitalarias. Por lo tanto, existe una alta necesidad médica de nuevos agentes antibacterianos que superen los bacilos Gram-negativos resistentes a múltiples fármacos tales como *A. baumannii*, *E. coli* productor de ESBL y especies *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* (*Clinical Infectious Diseases* (2006), 42, 657-68).

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

Los compuestos antibióticos azatricíclicos ya se han descrito en los documentos WO 2007/071936 y WO 2007/122258 (que desvelan derivados 3-oxo-1,2-dihidro-3H-2a,6-diaza-acenaftileno-1-metilo), WO 2007/081597 (que desvela derivados 4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol-3,2,1-ij]-quinolina-1-metilo), WO 2007/115947 (que desvela derivados 3-oxo-5,6-dihidro-3H-pirrol-1,2,3-de]quinoxalina-6-metilo) y WO 2008/003690 (que desvela especialmente derivados 1-(7-oxo-5,6,9a,9b-tetrahidro-4H,7H-1,6a-diaza-fenalen-5-il)-piperidina-4-ilo y 1-(5-oxo-2,3,7a,10b-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-quinolin-2-il)-piperidina-4-ilo). Más recientemente, se han descrito antibióticos azatricíclicos adicionales en los documentos WO 2008/120003, WO 2008/128942, WO 2008/128953, WO 2008/128962, WO 2009/000745 y WO 2009/087153 (todos presentados antes, pero publicados después de la primera o primeras fechas de prioridad de la presente solicitud).

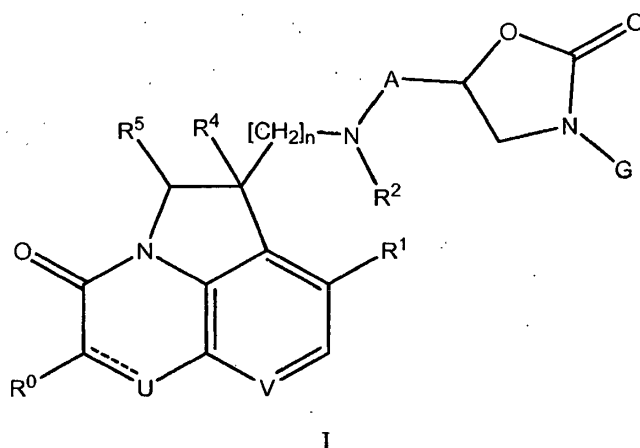
Los compuestos antibióticos quinolina, naftiridina o quinoxalina espirooxazolidinona ya se han descrito en el documento WO 2008/026172. Más recientemente, se han desvelado otros compuestos antibióticos que comprenden un motivo de oxazolidinona en los documentos WO 2008/126024, WO 2008/126034, WO 2009/077989 y WO 2009/104159 (todos presentados antes, pero publicados después de la primera o primeras fechas de prioridad de la presente solicitud).

Además, los antibióticos azatricíclicos que comprenden un motivo de oxazolidinona se han descrito en el documento WO 2009/104147 (cuyas fechas de prioridad o de presentación son anteriores a algunas o todas las de la presente solicitud, mientras que la publicación tuvo lugar después de las fechas de prioridad de la presente solicitud).

Ahora los Solicitantes han descubierto una nueva familia de compuestos antibióticos tricíclicos que corresponden a la fórmula I descrita más adelante.

A continuación se presentan diversas realizaciones de la invención:

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



en la que

"-----" es un enlace o está ausente;

R⁰ representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C₁-C₃) (en particular metoxi);

R¹ representa H, halógeno (especialmente F, Cl o Br), ciano, alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo) o etinilo;

U representa CH o N cuando "-----" es un enlace, o, en caso de que "-----" esté ausente, U representa CH₂, NH o NR⁹;

V representa CH, CR⁶ o N;

R² representa H, alquilcarbonilo (C₁-C₃) o un grupo de la fórmula -CH₂-R³;

R³ representa H, alquilo (C₁-C₃) o hidroxialquilo (C₁-C₃);

R⁴ representa H o, en los casos en los que n no es 0 y R⁵ es H, también puede representar OH;

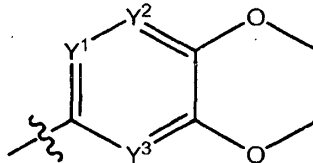
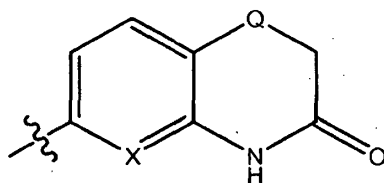
R⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo), hidroxialquilo (C₁-C₃) (especialmente hidroximetilo), aminoalquilo (C₁-C₃) (especialmente aminometilo), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) (especialmente metoximetilo), carboxi o alcocixarbonilo (C₁-C₃) (especialmente metoxicarbonilo);

R⁶ representa hidroxialquilo (C₁-C₃) (especialmente hidroximetilo), carboxi, alcocixarbonilo (C₁-C₃) o un grupo -(CH₂)_q-NR⁷R⁸ en el que q es 1, 2 o 3 y cada uno de R⁷ y R⁸ representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃) o R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de nitrógeno que los lleva un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

R⁹ representa alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo), 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo o 3-hidroxi-propilo;

A representa -(CH₂)_p-, -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃) y un halógeno (especialmente F), por lo que un sustituyente alcoxi (C₁-C₃) es preferentemente un alcoxi (C₁-C₃) de cadena lineal y esta en la posición para, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G² que se indican a continuación



en las que

Q es O o S y X es CH o N; y

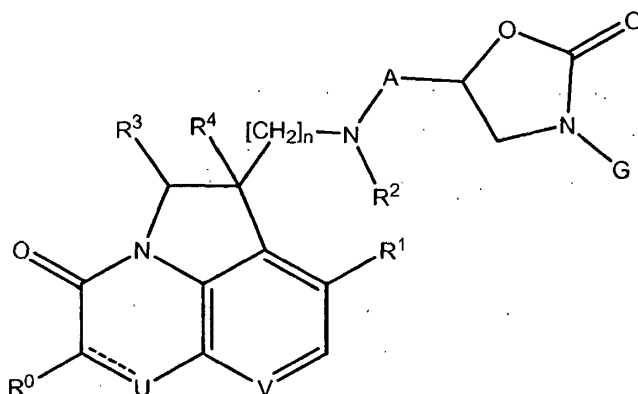
cada uno de Y¹, Y² e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y³ representa CH e Y² representa N, o Y¹ representa N, Y² representa CH o N e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y² representa CH e Y³ representa N; y

n es 0 cuando A representa -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa (CH₂)_p, siendo p 1, 2, 3 o 4, con la condición de que la suma de n y p sea entonces 2, 3 o 4 (es decir cuando n es 0, p no es 1, cuando n es 1, p no es 4 y cuando n es 2, p no es 3 ni 4);

y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y pretenden aplicarse de forma uniforme a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se establezca expresamente otra cosa, la definición proporciona una definición más amplia o más estrecha:

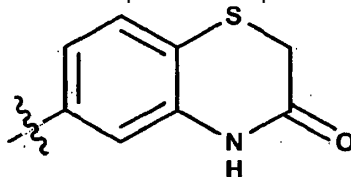
- 5 ❖ El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo (C_1-C_x)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo. Es mucho más preferido metilo.
- 10 ❖ El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C_1-C_3) contiene de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefieren metoxi y etoxi.
- 15 ❖ El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. El término "hidroxialquilo (C_1-C_x)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo hidroxialquilo en el que el grupo alquilo contiene de 1 a x átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo (C_1-C_3) incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-etilo y 2-hidroxi-propilo. Los grupos hidroxialquilo (C_1-C_3) preferidos son hidroximetilo y 2-hidroxi-propilo. El grupo hidroxialquilo (C_1-C_3) mucho más preferido es hidroximetilo.
- 20 ❖ El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo amino. El término "aminoalquilo (C_1-C_x)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo aminoalquilo en el que el grupo alquilo contiene de 1 a x átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos aminoalquilo (C_1-C_3) incluyen, pero sin limitación, aminometilo, 2-amino-etilo, 1-amino-etilo y 2-amino-propilo. Los grupos aminoalquilo (C_1-C_3) preferidos son aminometilo y 2-amino-propilo. El grupo aminoalquilo (C_1-C_3) mucho más preferido es aminometilo.
- 25 ❖ El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alcoxialquilo en el que el grupo alcoxi es un grupo alcoxi (C_1-C_4) y el grupo alquilo es un grupo alquilo (C_1-C_4). El término "alcoxi (C_1-C_x)-alquilo (C_1-C_y)" (siendo cada uno de x e y independientemente un número entero) se refiere a un grupo alcoxialquilo en el que el grupo alcoxi contiene de 1 a x átomos de carbono y el grupo alquilo contiene de 1 a y átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxialquilo (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) incluyen, pero sin limitación, metoximetilo y etoximetilo. El grupo alcoxialquilo (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) mucho más preferido es metoximetilo.
- 30 ❖ El término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo en el que el alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilcarbonilo (C_1-C_x)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alquilcarbonilo en el que el alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilcarbonilo (C_1-C_3) incluyen acetilo, etilcarbonilo, 1-propil-carbonilo y 2-propil-carbonilo. Los grupos alquilcarbonilo (C_1-C_3) preferidos son acetilo y etilcarbonilo. El grupo alquilcarbonilo (C_1-C_3) mucho más preferido es acetilo.
- 35 ❖ El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo en el que el grupo alcoxi es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alcoxycarbonilo (C_1-C_x)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alcoxycarbonilo en el que el grupo alcoxi es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxycarbonilo (C_1-C_3) incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 1-propoxi-carbonilo y 2-propoxi-carbonilo. Los grupos alcoxycarbonilo (C_1-C_3) preferidos son metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El grupo alcoxycarbonilo (C_1-C_3) mucho más preferido es etoxycarbonilo.
- 40 ❖ El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo en el que el grupo alcoxi es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alcoxycarbonilo (C_1-C_x)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alcoxycarbonilo en el que el grupo alcoxi es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxycarbonilo (C_1-C_3) incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 1-propoxi-carbonilo y 2-propoxi-carbonilo. Los grupos alcoxycarbonilo (C_1-C_3) preferidos son metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El grupo alcoxycarbonilo (C_1-C_3) mucho más preferido es etoxycarbonilo.
- 45 ❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, y preferentemente a flúor o cloro.
- ❖ Cuando en la fórmula



A representa el radical $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, esto significa específicamente que la parte CH_2 de dicho radical está unida al nitrógeno adyacente mientras que la parte $\text{CH}(\text{OH})$ de dicho radical está unida al anillo oxazolidinona.

Esto es aplicable *mutatis mutandis* a todos los radicales que hacen A radicales (por ejemplo, a los radicales A' mencionados en los procedimientos de preparación). Como un ejemplo adicional, en la subestructura A, si se indica que A representa $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, esto significa, por tanto, que el grupo CO de dicho radical está unido al nitrógeno adyacente mientras que la parte $\text{CH}(\text{OH})$ de dicho radical está unida al anillo oxazolidinona. En otras palabras, la parte izquierda de un radical está unida siempre a la parte derecha del radical que está próximo a la izquierda.

En este texto, un enlace interrumpido por una línea ondulada muestra un punto de unión al radical próximo al resto de la molécula. Por ejemplo, el radical representado que se indica a continuación



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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, 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, preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida para un experto en la técnica.

Cada vez que la indicación de estereoquímica absoluta "(R)" o "(S)" se omite en el nombre de un compuesto aunque haya un átomo de carbono asimétrico correspondiente, esto significa, por tanto, que este nombre de compuesto se refiere al compuesto de configuración (R) o el compuesto de configuración (S).

La configuración relativa de estereoisómeros que tienen dos centros asimétricos se indica en este texto usando la expresión (R^*, R^*) para referirse al estereómero de configuración (R,R) o al estereómero de configuración (S,S) y la expresión (R^*, S^*) se refiere al estereómero de configuración (R,S) o al estereómero de configuración (S,R). Por lo tanto, por ejemplo, éster metílico del ácido $(1R^*, 2R^*)$ -4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico se refiere a éster metílico del ácido $(1R, 2R)$ -4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico o éster metílico del ácido $(1S, 2S)$ -4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilaminol-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico.

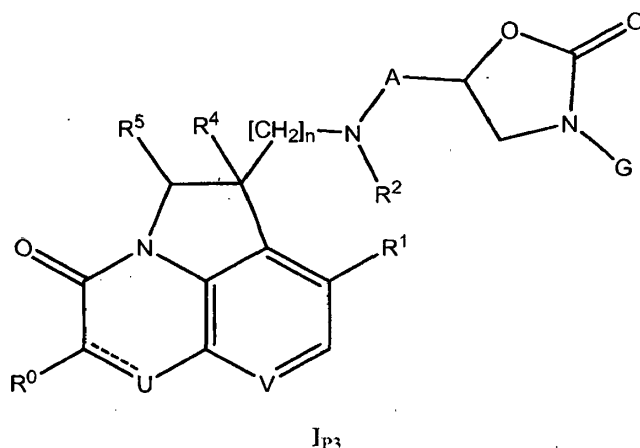
La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, especialmente marcados con ^2H (deuterio) de fórmula I, cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula I, excepto que uno o más átomos se han reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los compuestos marcados con isótopos, especialmente marcados con ^2H (deuterio) de fórmula I y las sales de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución del hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo, un aumento de la semi-vida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, o puede conducir a una reducción en la inhibición de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un mejor perfil de seguridad. En una variante de la invención, los compuestos de fórmula I no están marcados con isótopos, o están marcados únicamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-variante, los compuestos de fórmula I no están marcados con isótopos en absoluto. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I pueden prepararse de forma análoga a los procedimientos descritos en lo sucesivo en el presente documento, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados.

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

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

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

ii) La invención se refiere especialmente a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización i) que también son compuestos de fórmula I_{P3}



en la que

"-----" es un enlace o está ausente;

R⁰ representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C₁-C₃) (en particular metoxi);

R¹ representa H, halógeno (particularmente F o Br), ciano o alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo);

U representa CH o N cuando "-----" es un enlace, o, en caso de que "-----" esté ausente, U representa CH₂ o NH;

V representa CH, CR⁶ o N;

R² representa H, alquilcarbonilo (C₁-C₃) o un grupo de la fórmula -CH₂-R³;

R³ representa H, alquilo (C₁-C₃) o hidroxialquilo (C₁-C₃);

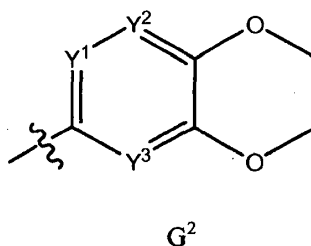
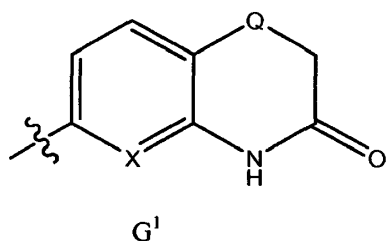
R⁴ representa H o, en los casos en los que n no es 0 y R⁵ es H, también puede representar OH;

R⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo), hidroxialquilo (C₁-C₃) (especialmente hidroximetilo), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) (especialmente metoximetilo) o alcoxycarbonilo (C₁-C₃) (especialmente metoxycarbonilo);

R⁶ representa hidroxialquilo (C₁-C₃) (especialmente hidroximetilo), carboxi, alcoxycarbonilo (C₁-C₃) o un grupo -(CH₂)_q-NR⁷R⁸ en el que q es 1, 2 o 3 y cada uno de R⁷ y R⁸ representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃) o R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de nitrógeno que los lleva un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

A representa -(CH₂)_p-, -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃) y un halógeno (especialmente F), por lo que un sustituyente alcoxi (C₁-C₃) es preferentemente un alcoxi (C₁-C₃) de cadena lineal y esta en la posición para, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G² que se indican a continuación



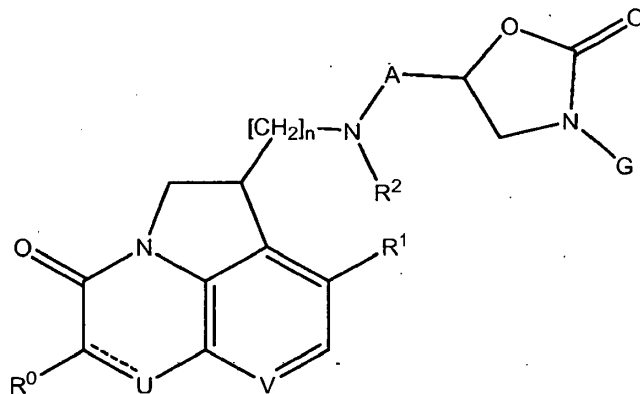
en las que

Q es O o S y X es CH o N; y

cada uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 representa CH, o cada uno de Y^1 e Y^3 representa CH e Y^2 representa N, o Y^1 representa N, Y^2 representa CH o N e Y^3 representa CH, o cada uno de Y^1 e Y^2 representa CH e Y^3 representa N; y

n es 0 cuando A representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ o $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa $(\text{CH}_2)_p$, siendo p 1, 2, 3 o 4, con la condición de que la suma de n y p sea entonces 2, 3 o 4 (es decir cuando n es 0, p no es 1, cuando n es 1, p no es 4 y cuando n es 2, p no es 3 ni 4); y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I_{P3} ,

iii) La invención se refiere además especialmente a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización i) o ii) que también son compuestos de fórmula I_{P2}



I_{P2}

en la que

"-----" es un enlace o está ausente;

R^0 representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) (en particular metoxi);

R^1 representa H o halógeno (especialmente F);

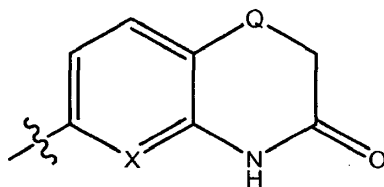
U representa CH o N cuando "-----" es un enlace, o, en caso de que "-----" esté ausente, U representa CH_2 o NH;

V representa CH o N;

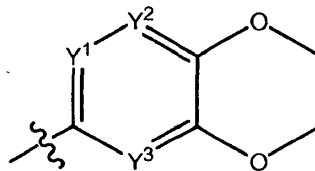
R^2 representa H o un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{-R}^3$, siendo R^3 hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) o hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

A representa $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ o $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y un halógeno (especialmente F), por lo que un sustituyente alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) es preferentemente un alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) de cadena lineal y esta en la posición para, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G^1 y G^2 que se indican a continuación



G^1



G^2

en las que

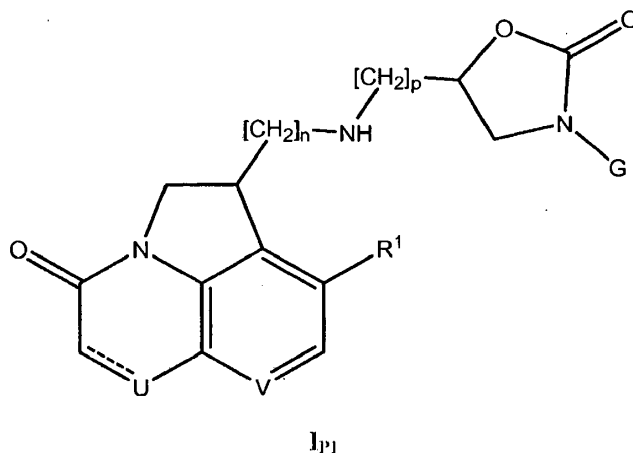
Q es O o S y X es CH o N; y

cada uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 representa CH, o cada uno de Y^1 e Y^3 representa CH e Y^2 representa N, o Y^1 representa N, Y^2 representa CH o N e Y^3 representa CH, o cada uno de Y^1 e Y^2 representa CH e Y^3 representa N; y

n es 0 cuando A representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ o $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa $(\text{CH}_2)_p$, siendo p 1, 2, 3 o 4, con la condición de que la suma de n y p sea entonces 2, 3 o 4 (es decir cuando n es 0, p no es 1, cuando n es 1, p no es 4 y cuando n es 2, p no es 3 ni 4);

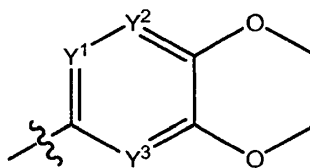
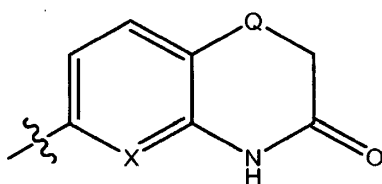
y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I_{P2} ,

iv) La invención se refiere aún a compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii) o iii) que también son compuestos de fórmula I_{P1}



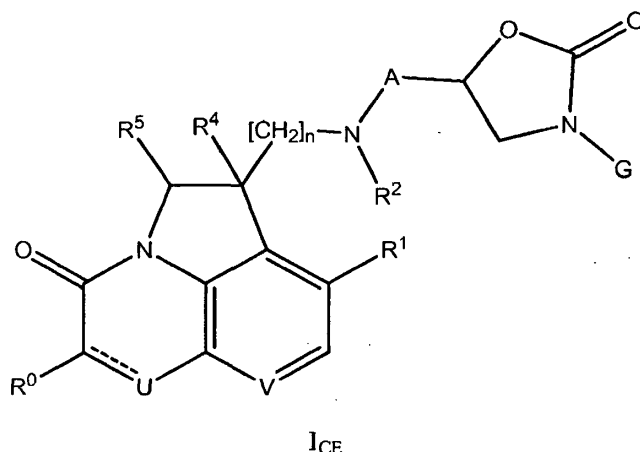
en la que

- 5 "-----" es un enlace o está ausente;
 R¹ representa H o halógeno (especialmente F);
 V representa CH o N;
 U representa CH o N, o, en caso de que "-----" esté ausente, U representa CH₂ o NH;
 10 G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃) y un halógeno (especialmente F), por lo que un sustituyente alcoxi (C₁-C₃) es preferentemente un alcoxi (C₁-C₃) de cadena lineal y esta en la posición para, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G² que se indican a continuación



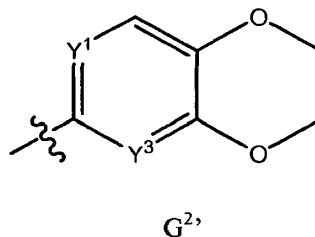
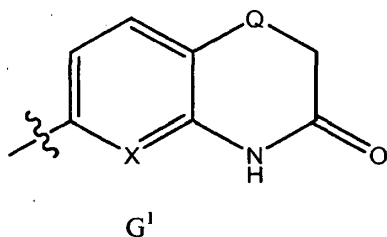
- 15 en las que
 Q es O o S y X es CH o N; y
 cada uno de Y¹, Y² e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y³ representa CH e Y² representa N, o Y¹ representa N, Y² representa CH o N e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y² representa CH e Y³ representa N; y
 20 n es 0, 1 o 2 y p es 1, 2 o 3, con la condición de que la suma de n y p sea 2 o 3 (es decir cuando n es 0, p es 2 o 3, cuando n es 1, p es 1 o 2 y cuando n es 2, p es 1);
 y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I_P.

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



en la que

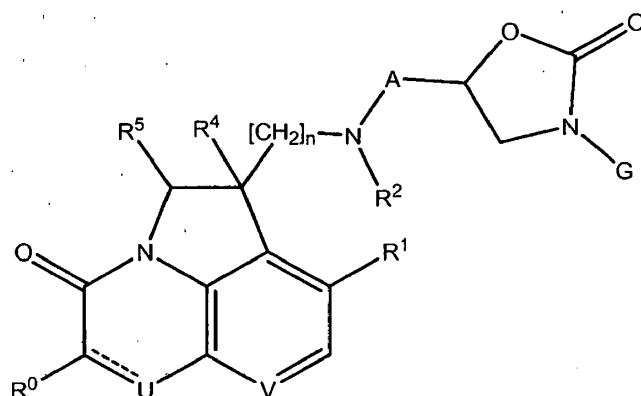
"-----" es un enlace, V representa CH y U representa CH o N, o "-----" es un enlace, V representa CR^6 y U representa CH, o también "-----" es un enlace, V representa N y U representa CH, o "-----" está ausente, V representa CH y U representa CH_2 , NH o NR^9 ;
 R^0 representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C_1-C_3) (en particular metoxi);
 R^1 representa H, halógeno (especialmente F, Cl o Br), ciano, alquilo (C_1-C_3) (especialmente metilo) o etinilo;
V representa CH, CR^6 o N;
 R^2 representa H, acetilo o un grupo de la fórmula $-CH_2-R^3$;
 R^3 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) o hidroxialquilo (C_1-C_3);
 R^4 representa H o, en los casos en los que n no es 0 y R^5 es H, también puede representar OH;
 R^5 representa H, alquilo (C_1-C_3) (especialmente metilo), hidroxialquilo (C_1-C_3) (especialmente hidroximetilo), aminoalquilo (C_1-C_3) (especialmente aminometilo), alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) (especialmente metoximetilo), carboxi o alcóxicarbonilo (C_1-C_3) (especialmente metoxycarbonilo);
 R^6 representa hidroxialquilo (C_1-C_3) (especialmente hidroximetilo), carboxi, alcóxicarbonilo (C_1-C_3) o un grupo $-(CH_2)_q-NR^7R^8$ en la que q es 1, 2 o 3 (especialmente 1) y cada uno de R^7 y R^8 representa independientemente H o alquilo (C_1-C_3) o R^7 y R^8 forman junto con el átomo de nitrógeno que los lleva un anillo pirrolidinilo o piperidinilo (especialmente un anillo pirrolidinilo);
 R^9 representa alquilo (C_1-C_3) (especialmente metilo), 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo o 3-hidroxi-propilo;
A representa $-(CH_2)_p$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$ o $-COCH_2CH(OH)-$;
G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_3) y un halógeno (especialmente F), por lo que un sustituyente alcoxi (C_1-C_3) es preferentemente un alcoxi (C_1-C_3) de cadena lineal y esta en la posición para, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G^1 y G^2 , que se indican a continuación



en las que

Q es O o S y X es CH o N; y
cada uno de Y^1 e Y^3 representa CH, o uno de Y^1 e Y^3 representa N y el otro representa CH; y
n es 0 cuando A representa $-CH_2CH_2CH(OH)-$ o $-COCH_2CH(OH)-$, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa $(CH_2)_p$, siendo p 1, 2, 3 o 4, con la condición de que la suma de n y p sea entonces 2, 3 o 4 (es decir cuando n es 0, p no es 1, cuando n es 1, p no es 4 y cuando n es 2, p no es 3 ni 4);
y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I_{CE} .

vi) Además, en particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii) o v) que también son compuestos de fórmula I_{CEP3}



I CEP3

en la que

"-----" es un enlace, V representa CH y U representa CH o N, o "-----" es un enlace, V representa CR⁶ y U representa CH, o también "-----" es un enlace, V representa N y U representa CH, o

"-----" está ausente, V representa CH y U representa CH₂ o NH;

R⁰ representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C₁-C₃) (en particular metoxi);

R¹ representa H, halógeno (particularmente F o Br), ciano o alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo);

V representa CH, CR⁶ o N;

R² representa H, acetilo o un grupo de la fórmula -CH₂-R³;

R³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o hidroxialquilo (C₁-C₃);

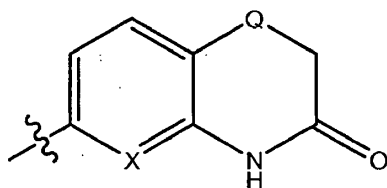
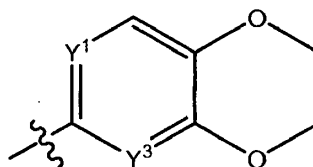
R⁴ representa H o, en los casos en los que n no es 0 y R⁵ es H, también puede representar OH;

R⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo), hidroxialquilo (C₁-C₃) (especialmente hidroximetilo), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) (especialmente metoximetilo) o alcóxicarbonilo (C₁-C₃) (especialmente metoxycarbonilo);

R⁶ representa hidroxialquilo (C₁-C₃) (especialmente hidroximetilo), carboxi, alcóxicarbonilo (C₁-C₃) o un grupo -(CH₂)_q-NR⁷R⁸ en la que q es 1, 2 o 3 (especialmente 1) y cada uno de R⁷ y R⁸ representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃) o R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de nitrógeno que los lleva un anillo pirrolidinilo o piperidinilo (especialmente un anillo pirrolidinilo);

A representa -(CH₂)_p-, -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃) y un halógeno (especialmente F), por lo que un sustituyente alcoxi (C₁-C₃) es preferentemente un alcoxi (C₁-C₃) de cadena lineal y esta en la posición para, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G², que se indican a continuación

G¹G²

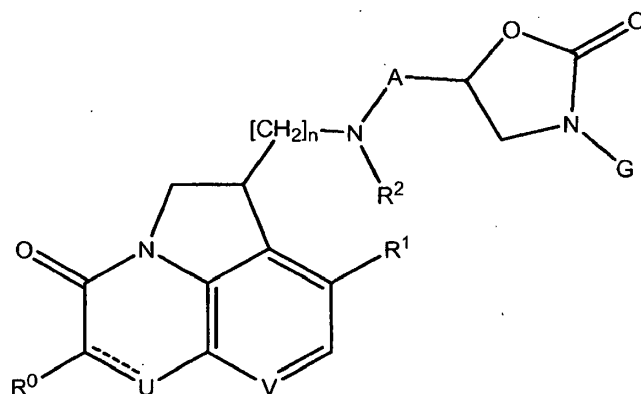
en las que

Q es O o S y X es CH o N; y cada uno de Y¹ e Y³ representa CH, o uno de Y¹ e Y³ representa N y el otro representa CH; y

n es 0 cuando A representa -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa (CH₂)_p, siendo p 1, 2, 3 o 4, con la condición de que la suma de n y p sea entonces 2, 3 o 4 (es decir cuando n es 0, p no es 1, cuando n es 1, p no es 4 y cuando n es 2, p no es 3 ni 4);

y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I_{CE}.

vii) La invención se refiere adicionalmente a compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v) o vi) que también son compuestos de fórmula I_{CEP2}

I_{CEP2}

en la que

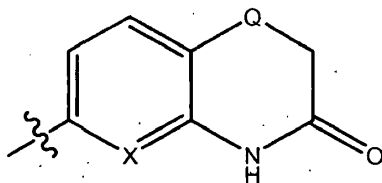
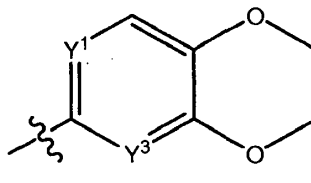
"-----" es un enlace, V representa CH y U representa CH o N o V representa N y U representa CH, o "-----" está ausente, V representa CH y U representa CH₂ o NH;

R⁰ representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C₁-C₃) (en particular metoxi);

R¹ representa H o halógeno (especialmente F);

R² representa H o un grupo de la fórmula -CH₂-R³, siendo R³ hidroxialquilo (C₁-C₃); A representa -(CH₂)_p-, -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez en una posición meta y una vez en la posición para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄) y un halógeno (especialmente F), G representa un grupo fenilo que está sustituido en la posición para con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃), o también G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G² que se indican a continuación

G¹G²,

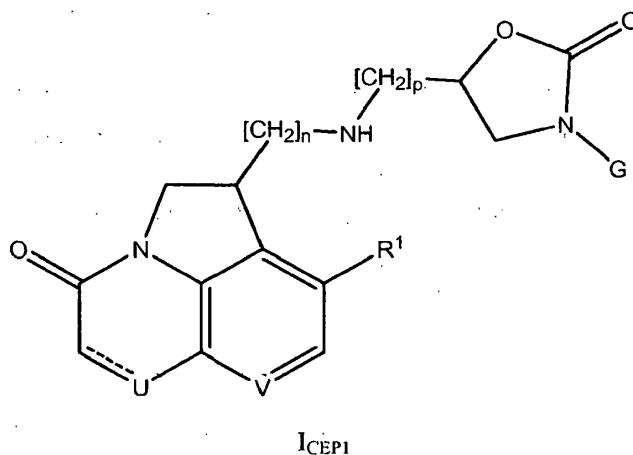
en las que

X representa CH o N y Q representa O o S; cada uno de Y¹ e Y³ representa CH, o uno de Y¹ e Y³ representa N y el otro representa CH;

n es 0 cuando A representa -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa (CH₂)_p, siendo p .1, 2, 3 o 4, con la condición de que cuando n es 0, p es 2 o 3, cuando n es 1, p es 1, 2 o 3 y cuando n es 2, p es 1;

y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I_{CEP2},

viii) La invención se refiere aún a compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a vii) que también son compuestos de fórmula I_{CEP1}

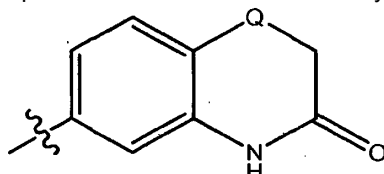


en la que

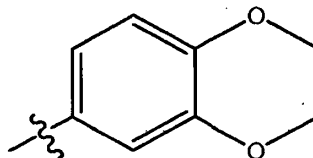
R¹ representa H o halógeno (especialmente F);

"-----" es un enlace, V representa CH y U representa CH o N o V representa N y U representa CH, o "-----" está ausente, V representa CH y U representa CH₂;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez en una posición meta y una vez en la posición para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄) y un halógeno (especialmente F), o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G² que se indican a continuación



G¹,



G²,

en las que Q representa O o S;

n es 0, 1 o 2 y p es 1, 2 o 3, con la condición de que la suma de n y p sea 2 o 3 (es decir cuando n es 0, p es 2 o 3, cuando n es 1, p es 1 o 2 y cuando n es 2, p es 1);

y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I CEP1,

ix) De acuerdo con una variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a viii) anteriores serán de tal forma que R¹ representa halógeno (especialmente F, Cl o Br, preferentemente F o Br y en particular F).

x) De acuerdo con otra variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a viii) anteriores serán de tal forma que R¹ representa H.

xi) De acuerdo con una variante principal adicional de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), v) o vi) anterior serán de tal forma que R¹ representa alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo).

xii) Aún de acuerdo con una variante principal adicional de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) o v) anterior serán de tal forma que R¹ representa etinilo.

xiii) Una realización principal de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xii) anteriores en las que V representa CH (y especialmente a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización iv) o viii) en las que V representa CH y R¹ representa flúor).

xiv) Otra realización principal de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xii) anteriores en las que V representa N (y especialmente a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización iv) o viii) en la que V representa N y R¹ representa flúor).

xv) Una realización principal adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), v) o vi) anterior en la que V representa CR⁶.

xvi) De acuerdo con una sub-realización de la realización xv) anterior, R⁶ representará hidroxialquilo (C₁-C₃) (especialmente hidroximetilo).

xvii) De acuerdo con otra sub-realización de la realización xv) anterior, R⁶ representará carboxi.

xviii) De acuerdo con otra sub-realización más de la realización xv) anterior, R^6 representará alcóxicarbonilo (C_1-C_3) (especialmente etóxicarbonilo).

xix) De acuerdo con una sub-realización adicional de la realización xv) anterior, R^6 representará un grupo $-(CH_2)_q-NR^7R^8$ en el que q es 1, 2 o 3 (en particular 1) y cada uno de R^7 y R^8 representa independientemente H o alquilo (C_1-C_3) o R^7 y R^8 forman junto con el átomo de nitrógeno que los lleva un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y en particular un anillo pirrolidinilo o piperidinilo (siendo tal grupo $-(CH_2)_q-NR^7R^8$ especialmente dimetilaminometilo o pirrolidin-1-ilmetilo).

xx) Una realización adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xix) anteriores en las que "-----" es un enlace; por lo tanto, dicha realización se refiere especialmente a compuestos de fórmula I como se definen en la realización iv) o viii) en las que "-----" es un enlace y:

- R^1 representa flúor, o
- R^1 representa flúor y V representa CH, o
- R^1 representa flúor y V representa N.

xxi) Una sub-realización de la realización xx) anterior se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xx) anterior en la que U representa CH (y especialmente a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xiv) anterior en la que U representa CH y R^0 representa H).

xxii) Otra sub-realización de la realización xx) anterior se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xx) anterior en la que U representa N.

xxiii) De acuerdo con una variante de la sub-realización xxii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxii) anterior serán de tal forma que R^0 representa H (y especialmente de tal forma que R^0 representa H y V representa CH).

xxiv) De acuerdo con la otra variante de la sub-realización xxii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxii) anterior serán de tal forma que R^0 representa alcóxi (C_1-C_3) (y en particular metoxi); esta variante particular se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a iii) o v) a vii) en las que R^0 representa alcóxi (C_1-C_3) (y en particular metoxi) y:

- R^1 representa halógeno (y preferentemente F), o
- R^1 representa H, o
- R^1 representa halógeno (y preferentemente F) y V representa CH, o
- R^1 representa halógeno (y preferentemente F) y V representa N, o
- R^1 representa H y V representa CH, o
- R^1 representa H y V representa N, o
- V representa CH, o
- V representa N.

xxv) Aún una realización adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xix) anteriores en las que "-----" está ausente y U representa CH_2 o NH (especialmente CH_2); por lo tanto, dicha realización especialmente a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización iv) o viii) en las que "-----" está ausente, U representa CH_2 y:

- R^1 representa flúor, o
- R^1 representa flúor y V representa CH, o
- R^1 representa flúor y V representa N, o
- V representa CH, o
- V representa N.

xxvi) Una realización particular de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), v) o vi), o como se define en la realización i), ii), v) o vi) tomados junto con cualquiera de las realizaciones ix) a xxv), en las que R^4 representa H.

xxvii) Una sub-realización de la realización xxvi) se refiere a compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxvi) en la que cada uno de R^4 y R^5 representa H.

xxviii) Otra realización particular de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), v) o vi), o como se define en la realización i), ii), v) o vi) tomados junto con cualquiera de las realizaciones ix) a xxv), en las que n es 1 o 2, R^4 representa OH y R^5 representa H.

xxix) Aún otra realización particular de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) o v), o como se define en la realización i) o v) tomados junto con cualquiera de las realizaciones ix) a xxv), en las que R^5 representa alquilo (C_1-C_3) (especialmente metilo), hidroxialquilo (C_1-C_3)

(especialmente hidroximetilo), aminoalquilo (C_1-C_3) (especialmente aminometilo), alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) (especialmente metoximetilo), carboxi o alcóxicarbonilo (C_1-C_3) (especialmente metóxicarbonilo).

- 5 xxx) En particular, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxix) serán compuestos de fórmula I como se definen en la realización ii) o vi), o como se define en la realización ii) o vi) tomados junto con cualquiera de las realizaciones ix) a xxv), en las que R^5 representa alquilo (C_1-C_3) (especialmente metilo), hidroxialquilo (C_1-C_3) (especialmente hidroximetilo), alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) (especialmente metoximetilo) o alcóxicarbonilo (C_1-C_3) (especialmente metóxicarbonilo).
- 10 xxxi) De acuerdo con una variante de la realización xxix) o xxx), R^5 representará alquilo (C_1-C_3) (especialmente metilo).
- xxxii) De acuerdo con otra variante de la realización xxix) o xxx), R^5 representará hidroxialquilo (C_1-C_3) (especialmente hidroximetilo o 1-hidroxi-1-metil-etilo y en particular hidroximetilo).
- xxxiii) De acuerdo con aún otra variante de la realización xxix) o xxx), R^5 representará alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) (especialmente metoximetilo).
- 15 xxxiv) De acuerdo con una variante adicional de la realización xxix), R^5 representará alcóxicarbonilo (C_1-C_3) (especialmente metóxicarbonilo).
- xxxv) De acuerdo con aún una variante adicional de la realización xxix), R^5 representará aminoalquilo (C_1-C_3) (especialmente aminometilo).
- xxxvi) De acuerdo con aún una variante adicional de la realización xxix), R^5 representará carboxi.
- 20 xxxvii) De acuerdo con una variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxxvi) serán de tal forma que A representa $-(CH_2)_p-$ (por lo que en tal caso se preferirán de manera preferida los compuestos de fórmula I en la que n es 0 y p es 2 o 3, o n es 1 y p es 1, 2 o 3, o n es 2 y p es 1).
- xxxviii) De acuerdo con una sub-realización de la realización xxxvii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxxvii) serán de tal forma que la suma de n y p es 2.
- 25 xxxix) De acuerdo con una variante de la realización xxxviii), los compuestos de fórmula I serán de tal forma que n es 0 y p es 2.
- xl) De acuerdo con otra variante de la realización xxxviii), los compuestos de fórmula I serán de tal forma que n es 1 y p es 1.
- 30 xli) De acuerdo con otra sub-realización de la realización xxxvii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxxvii) serán de tal forma que la suma de n y p es 3 (y especialmente de tal forma que la suma de n y p es 3, cada uno de R^0 , R^4 y R^5 representa H y G es un grupo de la fórmula G^1 o G^2 como se define en la realización i), ii) o iii)).
- xlii) De acuerdo con una variante de la realización xli), los compuestos de fórmula I serán de tal forma que n es 0 y p es 3.
- 35 xliii) Los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xlii) serán especialmente de tal forma que "----" es un enlace, cada uno de R^0 , R^4 y R^5 representa H, R^1 representa H o F (en particular F), V representa CH, U representa CH o N y G es un grupo de la fórmula G^1 o G^2 como se define en la realización i), ii) o iii) (y en particular un grupo de la fórmula G^1 como se define en la realización i), ii) o iii), especialmente tal grupo de la fórmula G^1 en la que X es CH y Q es S).
- 40 xliv) De acuerdo con otra variante de la realización xli), los compuestos de fórmula I serán de tal forma que n es 1 y p es 2.
- xlvi) Los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xliv) serán especialmente de tal forma que "----" es un enlace, cada uno de R^0 , R^4 y R^5 representa H, R^1 representa H o F (en particular F), V representa CH, U representa CH o N y G es un grupo de la fórmula G^1 o G^2 como se define en la realización i), ii) o iii) (y en particular un grupo de la fórmula G^1 como se define en la realización i), ii) o iii), especialmente tal grupo de la fórmula G^1 en la que X es CH y Q es S).
- 45 xlvi) De acuerdo con aún otra variante de la realización xli), los compuestos de fórmula I serán de tal forma que n es 2 y p es 1.
- 50 xlvii) Los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xlvi) serán especialmente de tal forma que "-----" es un enlace, cada uno de R^0 , R^4 y R^5 representa H, R^1 representa H o F (en particular F), V representa CH, U representa CH o N y G es un grupo de la fórmula G^1 o G^2 como se define en la realización i), ii) o iii) (y en

particular un grupo de la fórmula G^1 como se define en la realización i), ii) o iii), especialmente tal grupo de la fórmula G^1 en la que X es CH y Q es S).

xlvi) De acuerdo con otra sub-realización de la realización xxxvii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización xxxvii) serán de tal forma que la suma de n y p es 4.

5 il) De acuerdo con una variante de la realización xlvi), los compuestos de fórmula I serán de tal forma que n es 0 y p es 4.

l) De acuerdo con otra variante de la realización xlvi), los compuestos de fórmula I serán de tal forma que n es 1 y p es 3.

10 li) De acuerdo con aún otra variante de la realización xlvi), los compuestos de fórmula I serán de tal forma que n es 2 y p es 2.

lii) Otra variante principal de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii) en las que A representa $-CH_2CH_2CH(OH)-$, o a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones ix) a xxxvi) en las que A representa $-CH_2CH_2CH(OH)-$.

15 liii) Aún otra variante principal de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii) en las que A representa $-COCH_2CH(OH)-$, o a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones vii) a xxxvi) en las que A representa $-COCH_2CH(OH)-$.

20 liv) Una realización adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii) en las que R^2 representa H, o a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones ix) a liii) en las que R^2 representa H.

25 lv) Aún una realización adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii) en las que R^2 representa un grupo de la fórmula $-CH_2-R^3$, siendo R^3 hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) o hidroxialquilo (C_1-C_3), o a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones ix) a liii) en las que R^2 representa un grupo de la fórmula $-CH_2-R^3$, siendo R^3 hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) o hidroxialquilo (C_1-C_3) (y en particular a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización iii) o vii) en las que R^2 representa un grupo de la fórmula $-CH_2-R^3$, siendo R^3 alquilo (C_1-C_3) o hidroxialquilo (C_1-C_3), o a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización iii) o vii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones ix), x), xiii), xiv), xx) a xxv) y xxxvii) a liii) en las que R^2 representa un grupo de la fórmula $-CH_2-R^3$, siendo R^3 alquilo (C_1-C_3) o hidroxialquilo (C_1-C_3)).

30 lvi) De acuerdo con una variante de la realización lv), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lv) serán de tal forma que R^2 representa un grupo de la fórmula $-CH_2-R^3$ en la que R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3).

35 lvii) De acuerdo con otra variante de la realización lv), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lv) serán de tal forma que R^2 representa un grupo de la fórmula $-CH_2-R^3$ en la que R^3 es hidroxialquilo (C_1-C_3) (en particular de tal forma que R^2 representa un grupo 2-hidroxi-etilo o 3-hidroxi-propilo).

40 lviii) Aún una realización adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), v) o vi) en las que R^2 representa alquilcarbonilo (C_1-C_3) (especialmente acetilo), o a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), v) o vi) tomados junto con cualquiera de las realizaciones ix) a liii) en las que R^2 representa alquilcarbonilo (C_1-C_3) (especialmente acetilo).

lix) De acuerdo con una realización particular de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en las realizaciones i) a lviii) anteriores serán de tal forma que G representa un grupo de la fórmula G^1 , o, en las realizaciones que se refieren a la realización viii), el grupo G^1 .

45 lx) Preferiblemente, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lix) anterior serán de tal forma que X, si está presente, representa CH (es decir, G representa 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo); una sub-realización particular de esta realización se referirá a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización iv) o viii) en las que G representa 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo y:

50 - R^1 representa flúor, o
 - V representa CH, o
 - V representa N, o
 - R^1 representa flúor y V representa CH, o
 - R^1 representa flúor y V representa N, o

- R¹ representa flúor y "-----" es un enlace, o
- R¹ representa flúor, "-----" es un enlace y V representa CH,
- R¹ representa flúor, "-----" es un enlace y V representa N,
- "-----" está ausente y U representa CH₂, o
- R¹ representa flúor, "-----" está ausente y U representa CH₂, o
- R¹ representa flúor, V representa CH, "-----" está ausente y U representa CH₂, o
- R¹ representa flúor, V representa N, "-----" está ausente y U representa CH₂,

lxix) De acuerdo con otra realización particular de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en las realizaciones i) a lviii) anteriores serán de tal forma que G representa un grupo de la fórmula G², o, en las realizaciones que se refieren a la realización v), vi), vii) o viii), el grupo G²¹.

lxii) De acuerdo con una variante de la realización lxi), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxi) anterior serán de tal forma que cada uno de Y¹, Y² e Y³, si están presentes, representa CH, o uno de Y¹ e Y³, si está presente, representa N e Y² y el otro de Y¹ e Y³, si está presente, representa cada uno CH (es decir, G representa 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo).

lxiii) Preferiblemente, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxii) anterior serán de tal forma que cada uno de Y¹, Y² e Y³, si están presentes, representa CH (es decir, G representa 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo).

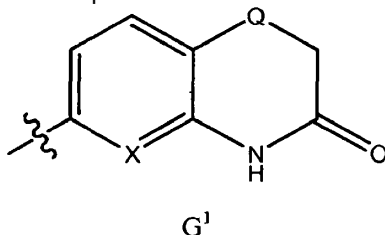
lxiv) De acuerdo con aún otra realización particular de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en las realizaciones i) a lviii) anteriores serán de tal forma que G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃) y un halógeno (especialmente F), por lo que un sustituyente alcoxi (C₁-C₃), si está presente, es preferentemente un alcoxi (C₁-C₃) de cadena lineal y en la posición para, o, en las realizaciones que se refieren a la realización vii) o viii), de tal forma que G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez en una posición meta y una vez en la posición para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄) y un halógeno (especialmente F).

lxv) Preferiblemente, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxiv) anterior serán de tal forma que G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo, etilo, metoxi, etoxi y halógeno (especialmente F), por lo que un sustituyente metoxi o etoxi, si está presente, está en la posición para, o, en las realizaciones que se refieren a la realización vii) o viii), de tal forma que G representa un grupo fenilo que está sustituido una vez en una posición meta y una vez en la posición para por sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo y flúor.

lxvi) En particular, los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxiv) o lxv) anteriores serán de tal forma que G representa 3-fluoro-4-metil-fenilo.

lxvii) Aún una realización adicional de esta invención se refiere a compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), v) o vi) en las que:

- "-----" es un enlace, V representa CH y U representa CH o N, o "-----" está ausente y U representa NH;
- R⁰ representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C₁-C₃) (en particular metoxi);
- R¹ representa H o halógeno (especialmente H, F o Br, y en particular H o F);
- R² representa H;
- cada uno de R⁴ y R⁵ representa H;
- n es 0;
- A representa -(CH₂)_p, siendo p 3;
- G es un grupo que tiene la fórmula G¹ que se indica a continuación



en la que X es CH o N y Q es O o S;

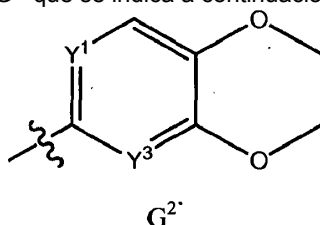
y a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

lxviii) De acuerdo con una sub-realización de la realización lxvii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxiv) serán de tal forma que "-----" es un enlace, V representa CH y U representa CH o N.

lxix) De acuerdo con otra sub-realización de la realización lxvii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxiv) serán de tal forma que "-----" está ausente y U representa NH.

5 lxx) Aún una realización adicional de esta invención se refiere a compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), v) o vi) en las que:

- "-----" es un enlace, V representa CH y U representa CH o N, o "-----" está ausente y U representa NH;
- R^0 representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C_1-C_3) (en particular metoxi);
- 10 - R^1 representa H o halógeno (particularmente F o Br, en particular F);
- R^2 representa H;
- R^4 representa H;
- R^5 representa H, alquilo (C_1-C_3) (especialmente metilo), hidroxialquilo (C_1-C_3) (especialmente hidroximetilo), alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) (especialmente metoximetilo) o alcoxicarbonilo (C_1-C_3) (especialmente acetilo);
- 15 - n es 0;
- A representa $-(CH_2)_p-$, siendo p 3; y
- G es un grupo que tiene la fórmula $G^{2'}$ que se indica a continuación



20 en la que cada uno de Y^1 e Y^3 representa CH, o uno de Y^1 e Y^3 representa N y el otro representa CH (y en particular en la que cada uno de Y^1 e Y^3 representa CH);

y a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

lxxi) De acuerdo con una sub-realización de la realización lxx), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxx) serán de tal forma que "-----" es un enlace, V representa CH y U representa CH o N.

25 lxxii) De acuerdo con otra sub-realización de la realización lxx), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxx) serán de tal forma que "-----" está ausente y U representa NH.

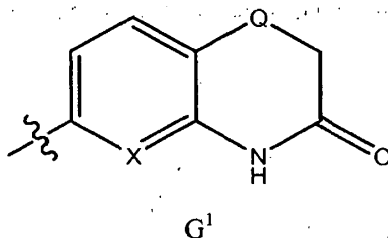
lxxiii) Una realización principal de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxvii) o xxix) a xxxvii), y en particular de acuerdo con la realización i) o v)), en las que n es 0 (y especialmente en las que n es 0, A representa $(CH_2)_p$ y p es 2 o 3).

30 lxxiv) Otra realización principal de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxvii) o xxix) a xxxvii), y en particular de acuerdo con la realización i) o v)), en las que n es 1 (y especialmente en las que n es 1, A representa $(CH_2)_p$ y p es 1 o 2).

lxxv) Aún otra realización principal de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxvii) o xxix) a xxxvii), y en particular de acuerdo con la realización i) o v)), en las que n es 2 (y especialmente en las que n es 2, A representa $(CH_2)_p$ y p es 1 o 2).

35 lxxvi) Aún una realización adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) o v) en las que:

- "-----" es un enlace y V representa CH y U representa CH o N o V representa N y U representa CH;
- R^0 representa H;
- R^1 representa H o flúor (en particular flúor);
- 40 - R^2 representa H;
- R^4 representa H;
- R^5 representa H, metilo, hidroximetilo o aminometilo (y en particular H);
- n es 0 y A representa $-(CH_2)_p-$ en la que p es 2, 3 o 4, o n es 1 y A representa $-(CH_2)_p-$ en la que p es 1, 2 o 3;
- y
- 45 - G es un grupo que tiene la fórmula G^1 que se indica a continuación

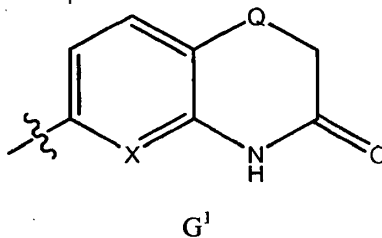


en la que X es CH o N y Q es O o S;

y a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

lxxvii) Otra realización más de esta invención se refiere a compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) o v) en las que:

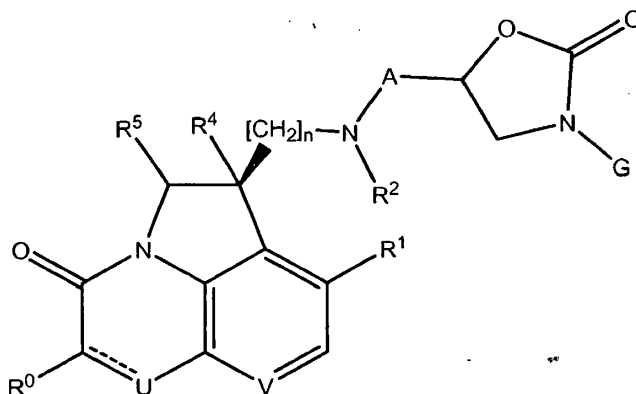
- "-----" está ausente y U representa NH o NR^9 en la que R^9 es metilo (y en particular NH);
- R^0 representa H;
- R^1 representa H o flúor (en particular flúor);
- R^2 representa H;
- cada uno de R^4 y R^5 representa H;
- n es 0 y A representa $-(CH_2)_p-$ en la que p es 2, 3 o 4, o n es 1 y A representa $-(CH_2)_p-$ en la que p es 1, 2 o 3;
- y
- G es un grupo que tiene la fórmula G^1 que se indica a continuación



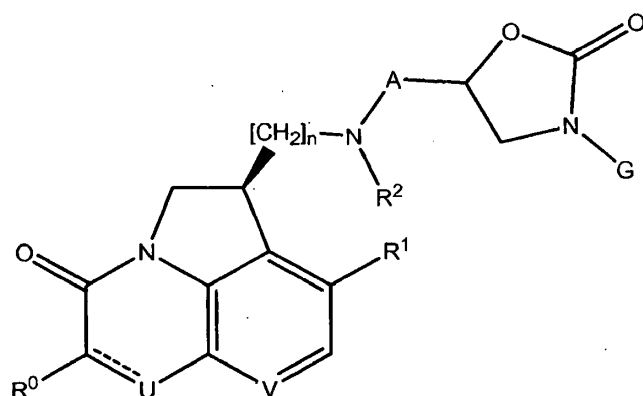
en la que X es CH o N y Q es O o S;

y a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

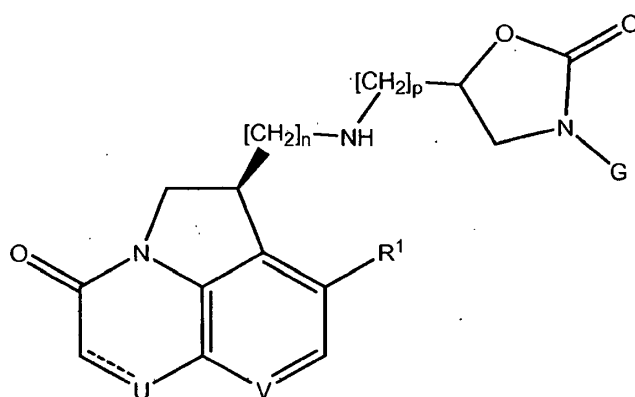
lxxviii) De acuerdo con una variante particular de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en las realizaciones i) a lxxvii) anteriores serán de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



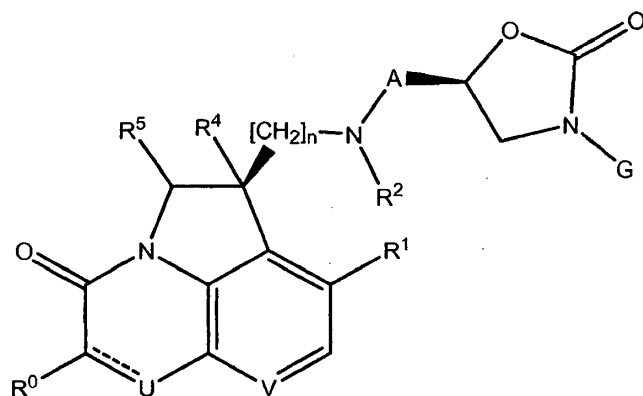
o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{p2} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



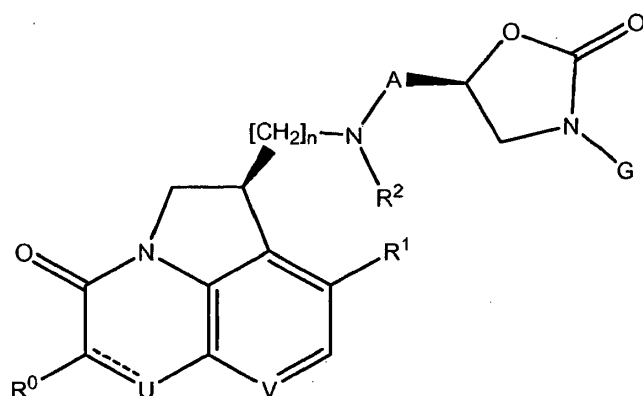
o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



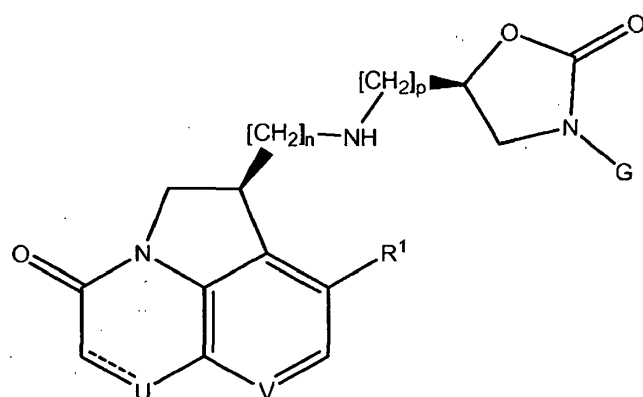
- 5 lxxix) De acuerdo con una sub-variante de la realización lxxviii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxxviii) serán de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



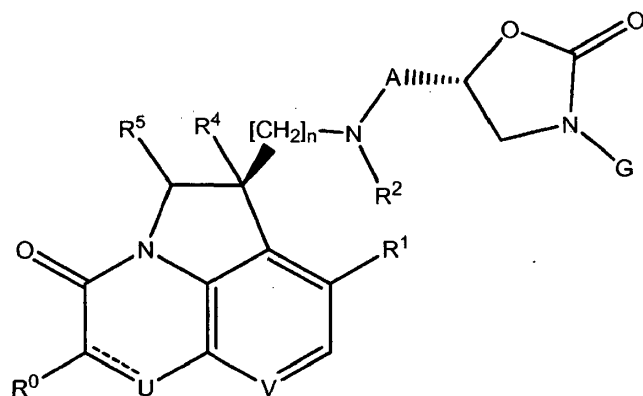
o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P2} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



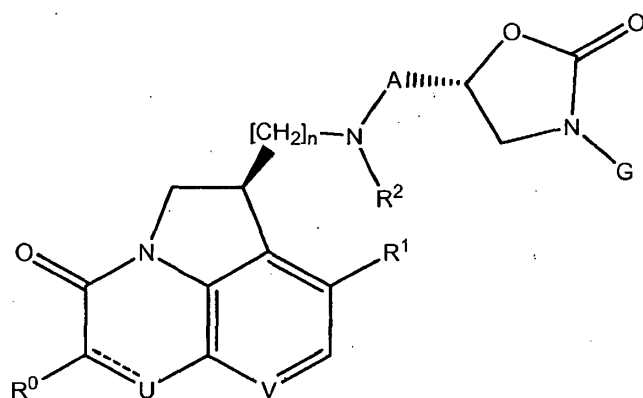
o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



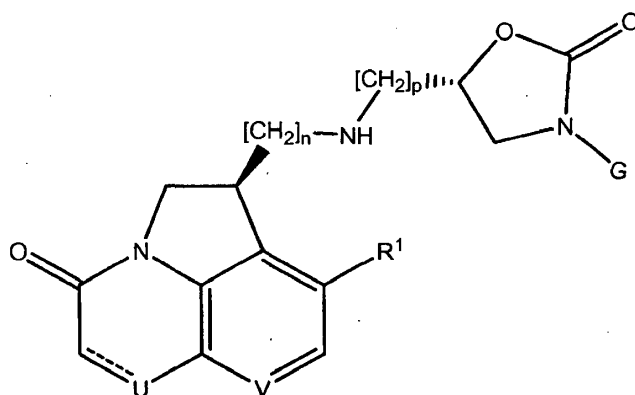
- 5 lxxx) De acuerdo con la otra sub-variante de la realización lxxviii), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxxviii) serán de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



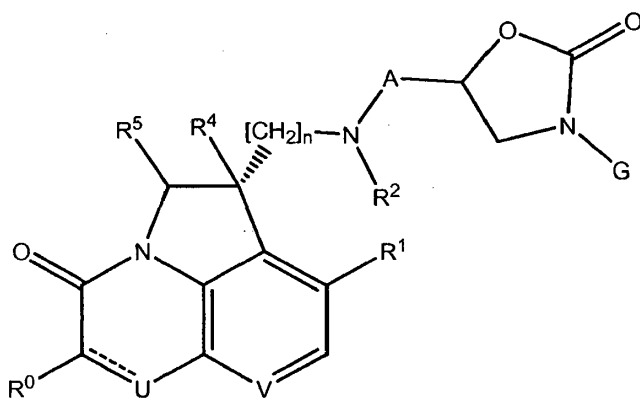
o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P2} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



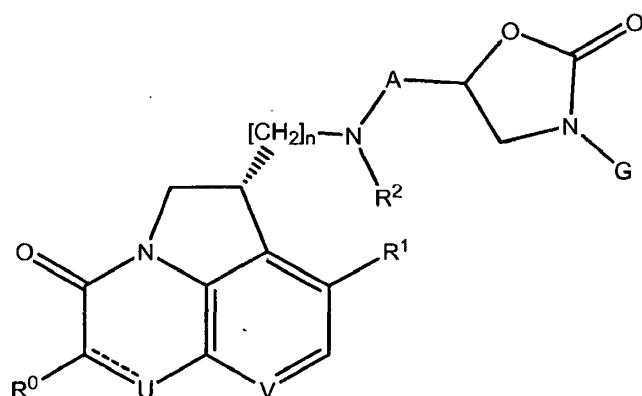
o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1}, de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



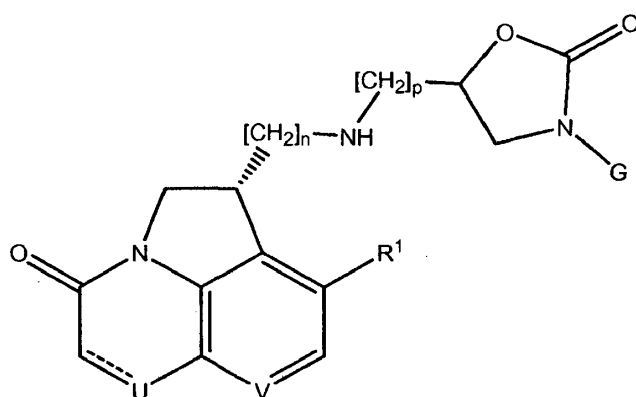
- 5 lxxxi) De acuerdo con otra variante particular de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en las realizaciones i) a lxxvii) anteriores serán de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



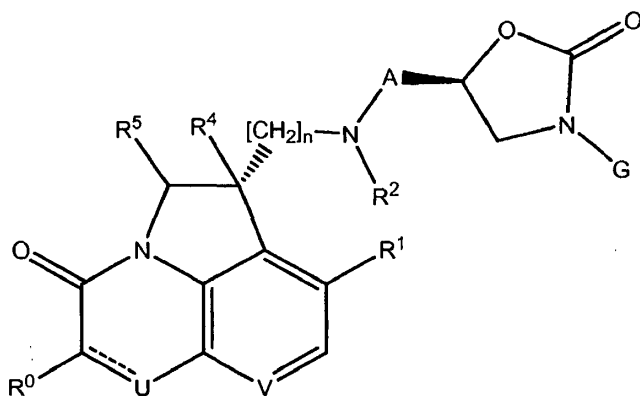
- 10 o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P2}, de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



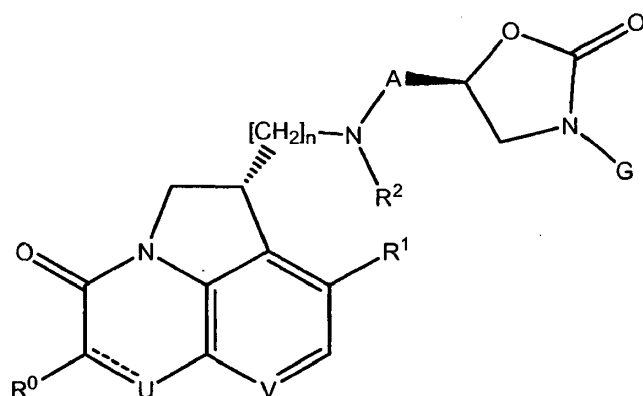
o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



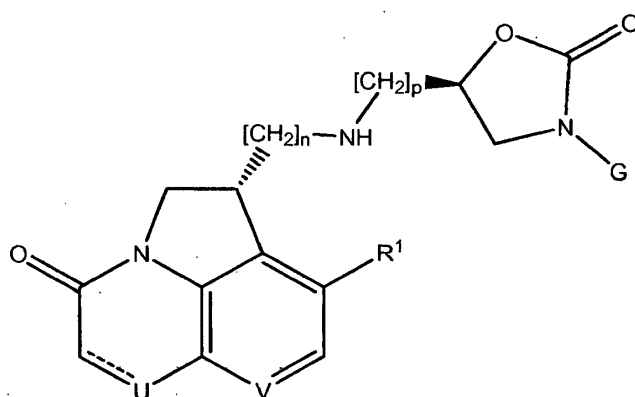
- 5 lxxxii) De acuerdo con una sub-variante de la realización lxxxi), los compuestos de fórmula 1 como se define en la realización lxxxi) serán de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



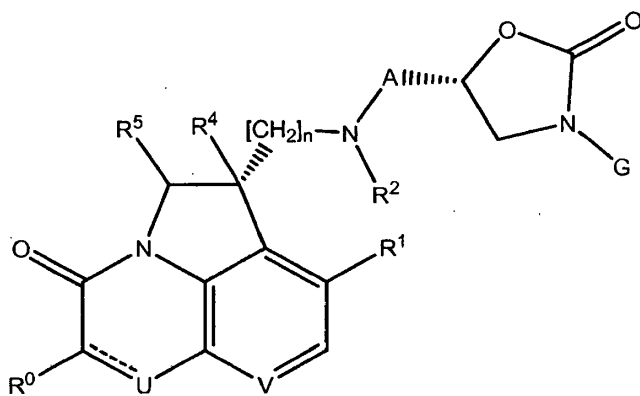
o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P2} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



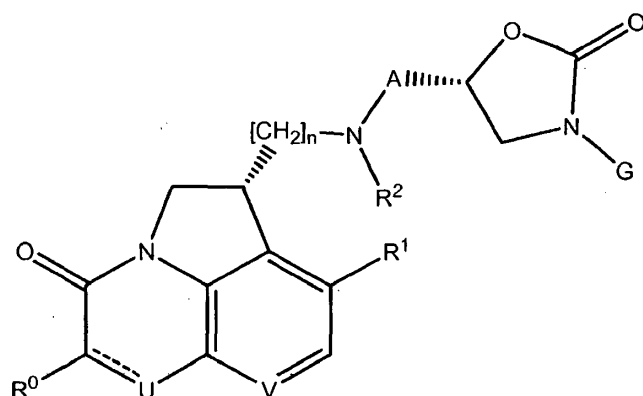
o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



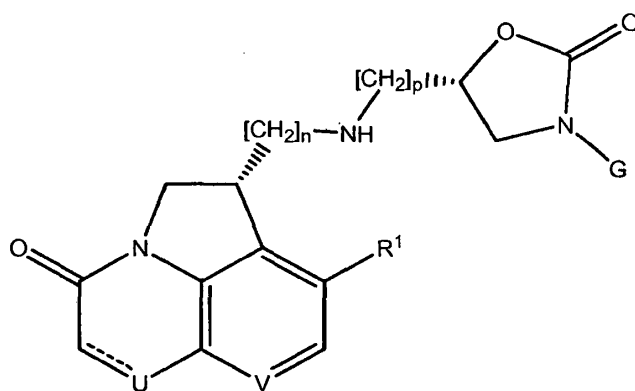
- 5 lxxxiii) De acuerdo con la otra sub-variante de la realización lxxxi), los compuestos de fórmula I como se definen en la realización lxxxi) serán de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



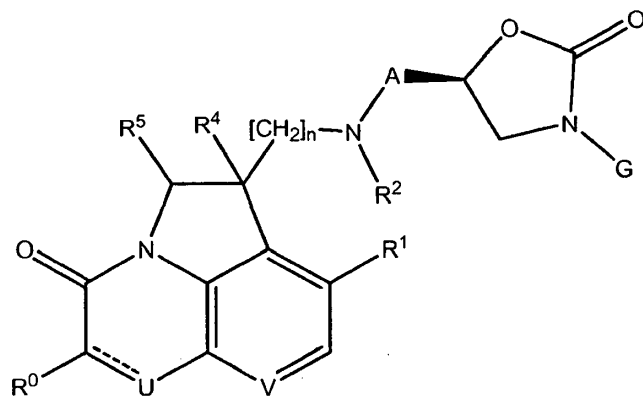
o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P2} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



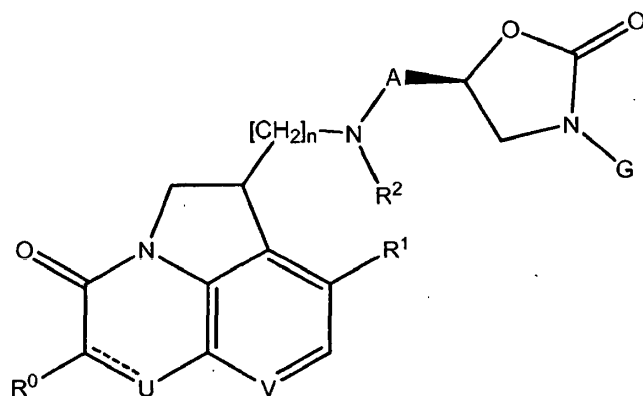
o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1}, de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



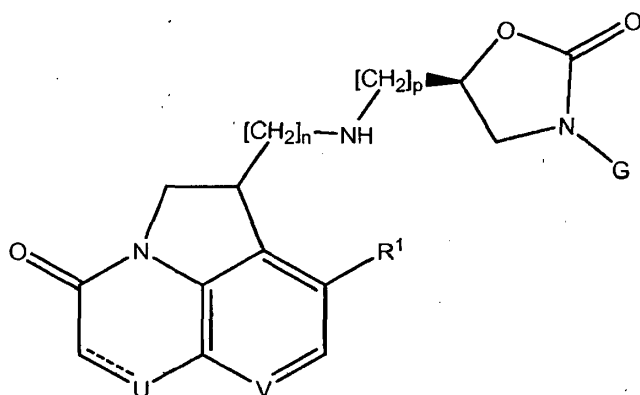
- 5 lxxxiv) De acuerdo con otra variante particular más de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en las realizaciones i) a lxxvii) anteriores serán de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



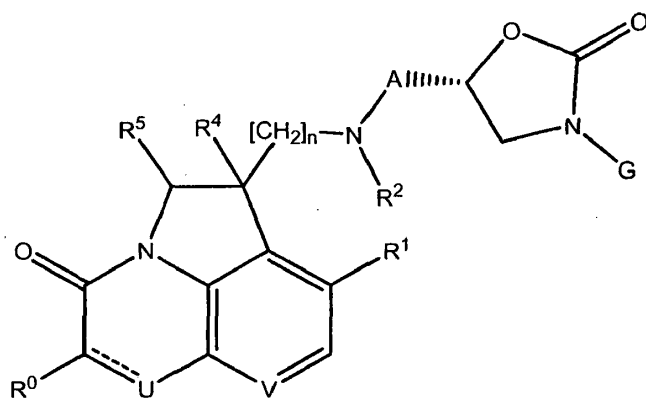
- 10 o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P2}, de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



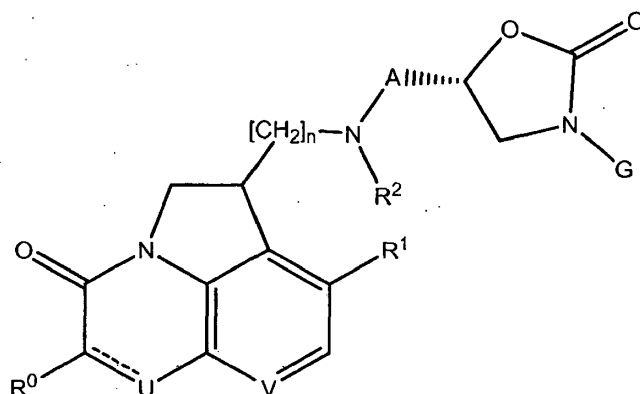
o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1}, de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



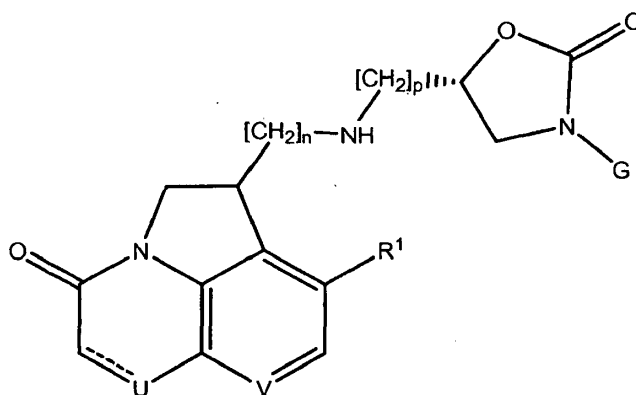
- 5 lxxxv) De acuerdo con otra variante particular más de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en las realizaciones i) a lxxvii) anteriores serán de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



- 10 o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P2}, de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1}, de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



5 lxxxvi) Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a viii):

- 9-fluoro-1-({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-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({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-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 10 - 9-fluoro-1-({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-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({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-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 15 - 9-fluoro-1-({[(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;
- 9-fluoro-1-({2-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-(2-{{{(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil}-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 20 - 9-fluoro-1-(2-{{{(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-(2-{{{(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 25 - 9-fluoro-1-(2-{{{(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-(2-{{{(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 30 - 9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 35 - (4R)-4-({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-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;

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

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

lxxxvii) Por lo tanto, un objeto adicional de esta invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a viii):

- 40 - (1*R*)-9-fluoro-1-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*)-9-fluoro-1-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 45 - (1*R*)-9-fluoro-1-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*)-9-fluoro-1-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R*)-9-fluoro-1-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 50 - (1*S*)-9-fluoro-1-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R*)-9-fluoro-1-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*)-9-fluoro-1-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 55 - (1*R*)-9-fluoro-1-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*)-9-fluoro-1-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R*)-9-fluoro-1-({[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 60 - (1*R*)-9-fluoro-1-({2-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R*)-9-fluoro-1-({2-[(S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

- (1S)-9-fluoro-1-({2-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1S)-9-fluoro-1-({2-[(S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 5 - (1R)-1-(2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1S)-1-(2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1R)-9-fluoro-1-(2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 10 - (1S)-9-fluoro-1-(2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1R)-9-fluoro-1-(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 15 - (1S)-9-fluoro-1-(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1R)-9-fluoro-1-(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1S)-9-fluoro-1-(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 20 - (1R)-9-fluoro-1-(2-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1S)-9-fluoro-1-(2-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 25 - (1R)-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1S)-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1R)-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 30 - (1S)-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1R)-9-fluoro-1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 35 - (1R)-9-fluoro-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1S)-9-fluoro-1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1S)-9-fluoro-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 40 - (4R)-4-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (4R)-3-fluoro-4-(2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin*-7-ona;
- 45 - (4S)-3-fluoro-4-(2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (4R)-3-fluoro-4-(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (4S)-3-fluoro-4-(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 50 - (4R)-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (4R)-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 55 - (6R)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (6S)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (6R)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 60 - (6S)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (1R)-9-fluoro-1-(2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 65 - (1S)-9-fluoro-1-(2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

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

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

lxxxviii) Además, los compuestos particularmente preferidos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii) son los siguientes compuestos:

- 4-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*]1,5]naftiridin-7-ona;
- 50 - 1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({[(*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({[(*R*)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 55 - 1-({[(*R*)-3-(4-butil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-4-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*]1,5]naftiridin-7-ona;
- 60 - (S)-4-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*]1,5]naftiridin-7-ona;
- (S)-4-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*]1,5]naftiridin-7-ona;

- 1-({2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 5 - 1-({2-[(*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({2-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 10 - 9-fluoro-1-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 15 - (*S*)-9-fluoro-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-9-fluoro-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 20 - 9-fluoro-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 25 - (*S*)-6-{2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-6-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 6-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 30 - (*S*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 35 - 9-fluoro-1-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({2-[(*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 40 - 1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 45 - (*R*)-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-7-fluoro-6-((2-hidroxi-etil)-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 50 - (*S*)-7-fluoro-6-((2-hidroxi-etil)-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 9-fluoro-1-({2-[(3-hidroxi-propil)-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({2-[(2-hidroxi-etil)-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 55 - 9-fluoro-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 60 - (*S*)-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 65 - (*R*)-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-

- dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (S)-4-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (S)-4-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (*R*)-4-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (S)-7-fluoro-6-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
 - (S)-7-fluoro-6-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
 - 1-({[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 1-({[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 1-({3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 3-fluoro-4-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (S)-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - (S)-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - (S)-1-{2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - (S)-1-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - (S)-1-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-[(3-hidroxi-propil)-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil]-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-[(2-hidroxi-etil)-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil]-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-[(3-hidroxi-propil)-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-[(2-hidroxi-etil)-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 3-fluoro-4-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 3-fluoro-4-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 3-fluoro-4-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 3-fluoro-4-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 3-fluoro-4-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 3-fluoro-4-({[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 3-fluoro-4-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 3-fluoro-4-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (*R*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
 - (*R*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
 - 6-({[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
 - 1-{2-[(*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - *N*-((*S*)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-3-hidroxi-3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-

benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionamida;

- (R)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]*-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 6-({[(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;
- (R)-7-fluoro-2-metoxi-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (R)-7-fluoro-2-metoxi-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 9-fluoro-1-{3-hidroxi-3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;

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

lxxxix) Por lo tanto, un objeto adicional de esta invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula I como se definen en la realización i), ii), iii), v), vi) o vii):

- (R)-4-({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)-4-({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;
- (R)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-1-({[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-({[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-9-fluoro-1-({[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-9-fluoro-1-({[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-1-({[(R)-3-(4-butil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-({[(R)-3-(4-butil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (S)-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (S)-4-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (R)-1-({2-[(R)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-1-({2-[(S)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-({2-[(R)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-({2-[(S)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-1-({2-[(R)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-1-({2-[(S)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-({2-[(R)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-({2-[(S)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-1-({2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-({2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-9-fluoro-1-({2-[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- (R)-1-{2-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-{2-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 5 - (R)-N-((S)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-3-hidroxi-3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionamida;
- (R)-N-((S)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-3-hidroxi-3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionamida;
- 10 - (S)-N-((S)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-3-hidroxi-3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionamida;
- (S)-N-((S)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-3-hidroxi-3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionamida;
- (R)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 15 - (R)-6-[[[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]metil]-amino]-metil]-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (S)-6-[[[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]metil]-amino]-metil]-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (R)-7-fluoro-2-metoxi-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 20 - (R)-7-fluoro-2-metoxi-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (1*R*)-9-fluoro-1-{(3*R*)-3-hidroxi-3-[(5*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 25 - (1*R*)-9-fluoro-1-{(3*R*)-3-hidroxi-3-[(5*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R*)-9-fluoro-1-{(3*S*)-3-hidroxi-3-[(5*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R*)-9-fluoro-1-{(3*S*)-3-hidroxi-3-[(5*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 30 - (1*S*)-9-fluoro-1-{(3*R*)-3-hidroxi-3-[(5*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*)-9-fluoro-1-{(3*R*)-3-hidroxi-3-[(5*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 35 - (1*S*)-9-fluoro-1-{(3*S*)-3-hidroxi-3-[(5*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*)-9-fluoro-1-{(3*S*)-3-hidroxi-3-[(5*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 40 - (S)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;

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

xc) Los compuestos aún adicionalmente preferidos particularmente de fórmula I como se definen en la realización ii) o vi) son los siguientes compuestos:

- 45 - 6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 9-bromo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-9-carbonitrilo;
- 50 - 4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-9-carbonitrilo;
- éster etílico del ácido (R)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-7-carboxílico;
- (R)-7-hidroximetil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 55 - ácido (R)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-7-carboxílico;
- (R)-7-dimetilaminometil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 60 - (R)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-7-pirrolidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

- [illegible]

- (R)-1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-butilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 5 - (S)-7-fluoro-6-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;
- éster metílico del ácido (1R*,2R*)-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico;
- éster metílico del ácido (1R*,2R*)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico;
- 10 - (1R*,2R*)-2-hidroxi-metil-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (1R*,2R*)-2-hidroxi-metil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 15 - (1R*,2R*)-2-metoxi-metil-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (1R*,2S*)-2-metil-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (1R*,2S*)-2-metil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 20 - (1R*,2S*)-2-metil-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (1R*,2S*)-2-metil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 25 - (1R*,2R*)-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (R)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;
- N-(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-N-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-acetamida;
- 30 - (S)-4-hidroxi-4-{2-[(S)-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;
- 9-fluoro-1-hidroxi-1-{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;
- 35 así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

xc) Aún un objeto adicional de esta invención se refiere por lo tanto a los siguientes compuestos de fórmula I como se definen en la realización ii) o vi):

- (R)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;
- 40 - (S)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona;
- (R)-9-bromo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (S)-9-bromo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 45 - (R)-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-9-carbonitrilo;
- (S)-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-9-carbonitrilo;
- 50 - (R)-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-9-carbonitrilo;
- (S)-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-9-carbonitrilo;
- éster etílico del ácido (R)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-7-carboxílico;
- 55 - (R)-7-hidroxi-metil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- ácido (R)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-7-carboxílico;
- 60 - (R)-7-dimetilaminometil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- (R)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-7-pirrolidin-1-il-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

- [illegible]

- [illegible]

- (1*R*,2*R*)-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*,2*S*)-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 5 - (*R*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- *N*-[(*R*)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-*N*-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-acetamida;
- *N*[(*S*)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-*N*-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-acetamida;
- 10 - (*S*)-4-hidroxi-4-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (*R*)-9-fluoro-1-hidroxi-1-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 15 - (*S*)-9-fluoro-1-hidroxi-1-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

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

xcii) Aún otros compuestos particularmente preferidos de fórmula I como se definen en la realización i) o v) son los siguientes compuestos:

- 20 - 1-(((*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-((2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 25 - 9-cloro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-cloro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-etil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 30 - 9-etinil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- éster metílico del ácido (1*R**,2*R**)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;
- 35 - (1*R**,2*R**)-9-fluoro-2-hidroximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R**,2*S**)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R**,2*S**)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 40 - (1*R**,2*S**)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- ácido (1*R**,2*R**)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;
- 45 - 9-fluoro-1-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R**,3*S**)-2-aminometil-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 50 - (*S*)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 55 - (*S*)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 60 - (*R*)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

- 9-fluoro-1-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 5 - 7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1-
- 10 metil-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;

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

xciii) Por lo tanto, otro objeto más de esta invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) o v):

- (*R*)-1-({[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]metil]-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-1-({[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]metil]-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 20 - (*R*)-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-9-cloro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 25 - (*S*)-9-cloro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-9-cloro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-9-cloro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 30 - (*R*)-9-etil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-9-etil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 35 - (*R*)-9-etil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-9-etil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-9-etil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 40 - éster metílico del ácido (1*R*,2*R*)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;
- éster metílico del ácido (1*S*,2*S*)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;
- (1*R*,2*R*)-9-fluoro-2-hidroximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 45 - (1*S*,2*S*)-9-fluoro-2-hidroximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R*,2*S*)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*,2*R*)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 50 - (1*R*,2*S*)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*,2*R*)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 55 - (1*R*,2*S*)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*S*,2*R*)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 60 - ácido (1*R*,2*R*)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*S*)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;

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

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 50 xciv) La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) o v) que se seleccionan entre el grupo que consiste en los compuestos enumerados en la realización lxxxvi), los compuestos enumerados en la realización lxxxviii), los compuestos enumerados en la realización xc) y los compuestos enumerados en la realización xcii), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos. En particular, también se refiere a los grupos de compuestos de fórmula I
- 55 seleccionados entre el grupo que consiste en los compuestos enumerados en la realización lxxxvi), los compuestos enumerados en la realización lxxxviii), los compuestos enumerados en la realización xc) y los compuestos enumerados en la realización xcii), cuyos grupos de compuestos corresponden además a una de las realizaciones ix) a lxxxv), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.
- 60 xcv) La invención se refiere además a los compuestos de fórmula I como se definen en la realización i) o v) que se seleccionan entre el grupo que consiste en los compuestos enumerados en la realización lxxxvii), los compuestos enumerados en la realización lxxxix), los compuestos enumerados en la realización xci) y los compuestos enumerados en la realización xciii), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente

aceptables) de dichos compuestos. En particular, también se refiere a los grupos de compuestos de fórmula I seleccionados entre el grupo que consiste en los compuestos enumerados en la realización lxxxvii), los compuestos enumerados en la realización lxxxix), los compuestos enumerados en la realización xcii) y los compuestos enumerados en la realización xciii), cuyos grupos de compuestos corresponden además a una de las realizaciones ix) a lxxxv), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, es decir, de acuerdo con una de las realizaciones i) a xcv) anteriores, son adecuados para su uso como compuestos activos quimioterapéuticos en medicina humana y veterinaria y como sustancias para conservar materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todo tipo de materiales orgánicos, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

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 trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *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 por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticus*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumonia*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumonia*, *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, pero sin limitación, beta-lactamas, vancomicina, aminoglucósidos, quinolonas, cloramfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones no complicadas de la piel y de los tejidos blandos y abscesos, y fiebre puerperal relacionadas con infecciones con *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos C-F de estreptococos (estreptococos de colonia minute.), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones graves no complicadas del tracto urinario relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos coagulasa-negativos o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de shock tóxico), o estreptococos de grupos A, B y C; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; enfermedad de complejo *Mycobacterium avium* (MAC) diseminado relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium spp.*; infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionadas con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

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

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

La presente lista de patógenos se interpretará simplemente como ejemplos y en ningún modo como limitante.

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

Por lo tanto, un aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xcv), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento (y especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana. Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xcv), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento (y especialmente para

el tratamiento) de una infección bacteriana.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xcv), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento (y especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana seleccionada entre el grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones dérmicas y de tejidos blandos (ya sea con o sin complicaciones), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en hospital), bacteremia, endocarditis, infecciones intraabdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones por *Clostridium difficile*, infecciones del tracto urinario, infecciones de transmisión sexual, infecciones por cuerpos extraños, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones tóxicas, infecciones oftalmológicas, tuberculosis y enfermedades tropicales (por ejemplo, malaria), y especialmente para la prevención o tratamiento (especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana seleccionada entre el grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y los tejidos blandos (ya sean con o sin complicaciones), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en hospital) y bacteremia.

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

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

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I se entenderá que se refiere también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea apropiada y conveniente.

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 principio activo y opcionalmente vehículos 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 su administración enteral o parenteral.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede realizarse de manera que sea familiar para cualquier experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo los compuestos de fórmula I descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, no tóxicos e inertes adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un procedimiento para la prevención o el tratamiento (y especialmente para el tratamiento) de una infección bacteriana en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xcv), o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

Además, cualquier preferencia y (sub-)realización indicada para los compuestos de fórmula I (ya sea para los propios compuestos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos o sales de los mismos, usos de los compuestos o sales de los mismos, etc.) se aplica *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I_{CE}, I_{P1}, I_{CEP1}, I_{P2}, I_{CEP2}, I_{P3} o I_{CEP3}.

Además, los compuestos de fórmula I también pueden usarse con fines de limpieza, por ejemplo para retirar microbios patógenos y bacterias de instrumentos quirúrgicos o para hacer una habitación o un área aséptica. Para tales fines, los compuestos de fórmula I pueden contenerse en una solución o en una formulación de pulverización.

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

Preparación de compuestos de fórmula I

Abreviaturas:

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva y los ejemplos:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
AD-mix α	1,4-bis(dihidroquinine)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
AD-mix β	1,4-bis(dihidroquinidina)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
Alloc	aliloxicarbonilo

AIBN	azobisisobutironitrilo
ac.	acuoso
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bs	4-bromobenzenosulfonilo (brosilato)
Bu	<i>n</i> -butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DAD	detección por red de diodos
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
DCM	diclorometano
(DHQ) ₂ PHAL	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinine)ftalazina
(DHQD) ₂ PHAL	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinidina)ftalazina
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPEphos	bis(2-difenilfosfinofenil)éter
DPPA	difenilo fosforilazida
AE	acetato de etilo
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
e.e.	exceso enantiomérico
DDLE	Detector de dispersión de luz evaporativa
IEN	ionización por electronebulización
equiv.	equivalente
éter	éter dietílico
Et	etilo
EtOH	etanol
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
Hept	heptano
Hex	hexano
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
AV	alto vacío
KHMDS	hexametildisilazida potásica
LAH	hidruro de litio y aluminio
CL	cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
EM	Espectroscopía de masas
Ms	metanosulfonilo (mesilo)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Nf	nonafluorobutanosulfonilo
Ns	4-nitrobenzenosulfonilo (nosilato)
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metil-morfolina
org.	orgánico
<i>o</i> -Tol	<i>orto</i> -tolilo
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(OH) ₂ /C	hidróxido de paladio sobre carbono
Ph	fenilo
Pht	ftaloilo
Pir	piridina
cuant.	cuantitativo
<i>rac</i>	racémico

ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBME	<i>tert</i> -butilmetiléter
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
tBu	<i>tert</i> -butilo
TEA	triethylamina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
Tf	trifluorometanosulfonilo (trifilo)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	trimetilsililo
t _R	tiempo de retención
Ts	<i>para</i> -toluenosulfonilo

Técnicas generales de reacción.

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

- 5 El amoníaco o los derivados de amina apropiados se hacen reaccionar con los derivados apropiados que tienen un grupo lateral L¹, L², L³ o L⁴, en el que L¹, L², L³ o L⁴ representa OM_s, OTf, OTs, ONs, ONf, OBs, Cl, Br o I, en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃ o una base org. tal como TEA en un disolvente tal como THF, DMF o DMSO entre 0 °C y +80 °C. Pueden encontrarse detalles adicionales en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, (1999). Sección Aminas pág. 779.

10 Técnica general de reacción 2 (aminación reductora):

- Una solución de amina (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en DCE/MeOH 1:1 (10 ml) se agita a ta durante una noche posiblemente en presencia de un desecante tal como MgSO₄ o 3 Å de tamices moleculares. Se añade NaBH₄ (2-5 equiv.) y la reacción se deja continuar durante una hora. La reacción se diluye con DCM y NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Como alternativa, una solución de amina (1 mmol) y aldehído o cetona (1 mmol) en 1:1 de DCE/MeOH (10 ml) se trata con NaBH(OAc)₃ (2 equiv.). La mezcla se agita a ta hasta una conversión completa. La reacción se diluye con DCM y NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

Técnica general de reacción 3 (activación de un alcohol):

- 20 El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl, NfCl, NsCl, BsCl o TsCl en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA o Pir en un disolvente aprótico seco tal como DCM, THF o Pir entre -10 °C y la ta. Como alternativa, el alcohol también puede hacerse reaccionar con Ms₂O o Tf₂O. El intermedio activado puede transformarse adicionalmente en su derivado yodo o bromo correspondiente por reacción del alcohol activado con NaI o NaBr en un disolvente tal como acetona.

Técnica general de reacción 4 (retirada de grupos protectores amino):

- 25 Los carbamatos de bencilo se desprotegen por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o Pd(OH)₂/C). El grupo Boc se retira en condiciones ácidas, tal 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 para retirar grupos protectores amina en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999), 494-653 (Editor: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

30 Técnica general de reacción 5 (reducción de éster cetona o aldehído):

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

El aldehído y la cetona se reducen con un agente reductor de hidruro de boro o aluminio tal como NaBH₄, LiBH₄ o LAH en un disolvente tal como THF entre -20 °C y 40 °C. Pueden encontrarse detalles adicionales en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-

VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, (1999). Sección Alcoholes y fenoles, pág. 1057-1087.

Técnica general de reacción 6 (cís-dihidroxilación):

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

10 Técnica general de reacción 7 (protección de alcoholes):

- Los alcoholes se protegen como silil éteres (normalmente éteres TBDMS o TBDPS). El alcohol se hace reaccionar con el reactivo de cloruro de sililo requerido (TBDMSCl o TBDPSCI) en presencia de una base tal como imidazol o TEA en un disolvente tal como DCM o DMF entre +10 °C y +40 °C. 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 Ed (1999), 23-147 (Editor: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 8 (retirada de grupos protectores hidroxil):

- 20 Los grupos silil éter se retiran usando fuentes aniónicas de fluoruro tales como TBAF en THF entre 0 °C y +40 °C o HF en MeCN entre 0 °C y +40 °C o usando condiciones ácidas, tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH. Se proporcionan procedimientos adicionales para retirar los grupos TBDMS y TBDPS en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed (1999), 133-139 y 142-143 respectivamente (Editor: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). Se describen procedimientos generales adicionales para retirar grupos protectores de alcohol en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Syntheses, 3ª Ed (1999), 23-147 (Editor: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). En el caso particular de un grupo protector alquilcarboxi, el alcohol libre puede obtenerse por la acción de una base inorgánica, tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como MeOH.

25 Técnica general de reacción 9 (formación de aldehídos):

Los alcoholes pueden transformarse en sus aldehídos correspondientes a través de oxidación en condiciones de Swern (véase D. Swern y col., J. Org. Chem. (1978), 43, 2480-2482) o de Dess Martin (véase D.B. Dess y J.C. Martin, J. Org. Chem. (1983), 48, 4155) respectivamente. Como alternativa, los ésteres pueden transformarse en sus aldehídos correspondientes mediante reducción controlada con un reactivo hidruro voluminoso tal como DIBAL.

30 Técnica general de reacción 10 (protección amina):

- Las aminas se protegen normalmente como carbamatos tales como Alloc, Cbz, Boc o Fmoc. Se obtienen haciendo reaccionar la amina con cloroformiato de alilo o bencilo, dicarbonato de di *terc*-butilo o FmocCl en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También pueden protegerse como derivados de *N*-bencilo por reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como Na₂CO₃ o TEA. Como alternativa, pueden obtenerse derivados de *N*-bencilo a través de aminación reductora en presencia de benzaldehído y 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 introducir otros grupos protectores amina en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed (1999), 494-653 (Editor: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 11 (hidrogenación de un doble enlace):

- 40 Los derivados insaturados disueltos en un disolvente tal como MeOH, AE o THF se hidrogenan sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o PtO₂, o sobre Ni Raney. Al final de la reacción, el catalizador se retira por filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. Como alternativa, la reducción puede realizarse por hidrogenación de transferencia catalítica usando Pd/C y formiato amónico como fuente de hidrógeno.

Técnica general de reacción 12 (reducción de azidas en aminas):

- 45 Las azidas se hidrogenan sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH o AE. En caso de que la molécula contenga un doble o triple enlace insaturado, la reducción puede realizarse usando PPh₃ en presencia de agua como se describe en J. Med. Chem. (1993), 36, 2558-68.

Técnica general de reacción 13 (formación de amida):

- 50 El ácido carboxílico se hace reaccionar con la amina en presencia de un agente de activación tal como DCC, EDC, HOBT, anhídrido *n*-propilfosfónico cíclico, HATU o di-(*N*-succinimidil)-carbonato, en un disolvente aprótico seco tal como DCM, MeCN o DMF entre -20 °C y +60 °C (véase G. Benz en Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 6, pág. 381). Como alternativa, el ácido carboxílico puede activarse por conversión en su cloruro de ácido correspondiente por reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de

tionilo puro o en un disolvente como DCM entre 20 °C y +60 °C. Pueden encontrarse agentes activadores adicionales en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparation; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados pág. 1941-1949.

5 Técnica general de reacción 14 (oxidación de alcoholes/aldehídos en ácidos):

Los aldehídos pueden oxidarse en sus ácidos correspondientes mediante una diversidad de procedimientos 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, Singapore, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados, pág. 1653-1655. Entre ellos, se usan frecuentemente permanganato potásico en una mezcla de acetona-agua (véase la Synthesis 1987, 85) o clorito sódico en 2-metil-2-propanol en presencia de 2-metil-2-butenol (véase Tetrahedron 1981, 37, 2091-2096).

Los alcoholes pueden oxidarse directamente en sus ácidos correspondientes mediante una diversidad de procedimientos 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, Singapore, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados pág. 1646-1648. Entre ellos, se usan frecuentemente [bis(acetoxi)iodo]benceno en presencia de TEMPO, los reactivos de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$), NaIO_4 en presencia de RuCl_3 , KMnO_4 o piridina $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

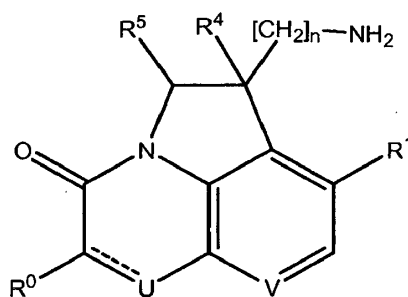
Procedimientos generales de preparación:

Preparación de los compuestos de fórmula I:

20 Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse mediante los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

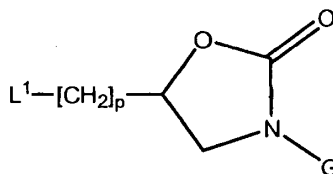
25 Las secciones a) a r) en lo sucesivo describen procedimientos generales para preparar compuestos de fórmula I. Si no se indica otra cosa, los grupos genéricos o números enteros n, p, R^0 , R^1 , U, V, R^4 , R^5 , R^2 , A y G son como se definen para la fórmula I. Los procedimientos sintéticos generales usados repetidamente a lo largo del texto a continuación se refieren y se describen en la sección anterior titulada "Procedimientos sintéticos generales". Se definen otras abreviaturas usadas en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos R^0 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , U, A y G pueden ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los procedimientos y esquemas a continuación y, por tanto, requerirán el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

a) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 representa H y A representa $-(\text{CH}_2)_p-$ pueden fabricarse de acuerdo con la presente invención haciendo reaccionar los compuestos de fórmula II



II

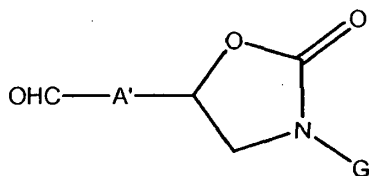
con los compuestos de fórmula III



III

en la que L^1 es un halógeno tal como bromo o yodo, o un grupo OSO_2R^a en el que R^a es alquilo, CF_3 o toliilo, siguiendo la técnica general de reacción 1.

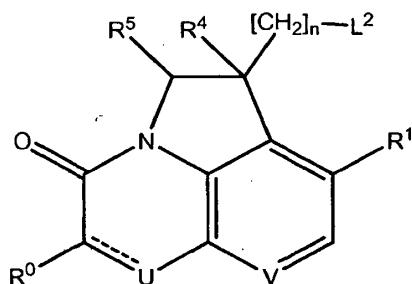
b) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 representa H y A representa $-CH_2CH_2CH(OH)-$ o $-(CH_2)_p-$, siendo p 3 o 4, pueden fabricarse de acuerdo con la presente invención haciendo reaccionar los compuestos de fórmula II como se ha definido en la sección a) con los aldehídos de fórmula IV



IV

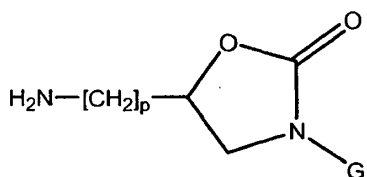
en la que A' representa $-(CH_2)_{p-1}-$ o $-CH_2CH(OPG)-$, siendo PG un grupo protector sililo tal como TBDMS o TBDPS, siguiendo la técnica general de reacción 2, estando los compuestos obtenidos de este modo si es necesario desprotegidos usando la técnica general de reacción 8.

c) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 representa H, n representa 1 o 2 y A representa $-(CH_2)_p-$, siendo p 1, 2 o 3, pueden fabricarse adicionalmente de acuerdo con la presente invención haciendo reaccionar los compuestos de fórmula V



V

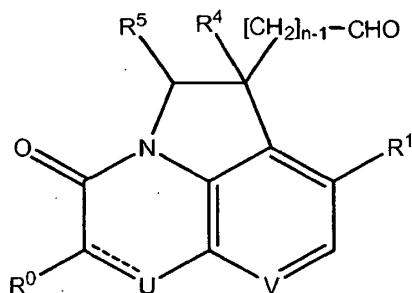
en la que L^2 es un halógeno tal como bromo o yodo, o un grupo OSO_2R^a en el que R^a es alquilo, CF_3 o toliilo, con las aminas de fórmula VI



VI

siguiendo la técnica general de reacción 1.

d) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 representa H, A representa $-(CH_2)_p-$ y n es 1 o 2 pueden fabricarse de acuerdo con la presente invención haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VII

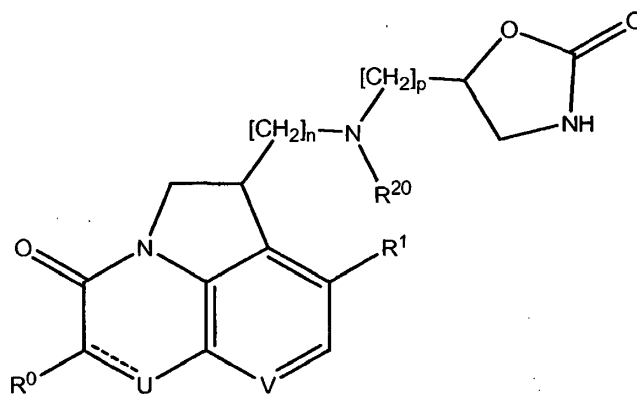


VII

con las aminas que se han mencionado previamente de fórmula VI siguiendo la técnica general de reacción 2.

e) Los compuestos de fórmula I en la que "-----" está ausente, R^0 representa H y U es CH_2 o NH pueden obtenerse mediante la hidrogenación de un compuesto de fórmula I, en la que "-----" es un enlace y U es CH o N sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C, siguiendo la técnica general de reacción 11. En el caso en el que U es N, la transformación también puede realizarse mediante reducción con un reactivo hidruro tal como $NaBH_4$.

f) Los compuestos de fórmula I, en la que cada uno de R^4 y R^5 representa H y A representa $-(CH_2)_p-$, pueden obtenerse además haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VIII



VIII

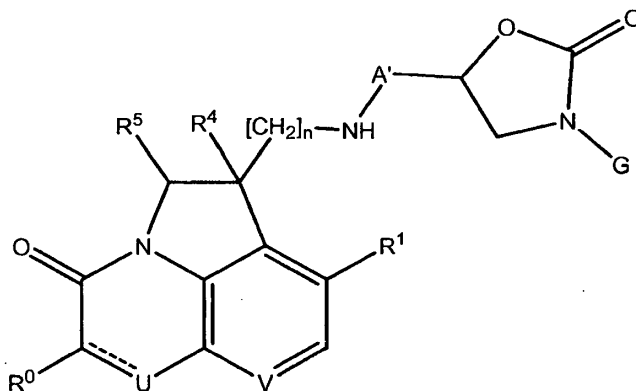
en la que R^{20} representa H, $CH_2R^{3'}$ o un grupo protector amino tal como Cbz, Boc o Fmoc y $R^{3'}$ representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) o también $R^{3'}$ representa un grupo hidroxialquilo (C_1-C_3) cuyo hidroxilo está protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS), con los compuestos de fórmula IX

G-L³

IX

en la que L^3 representa halógeno. En el caso de compuestos de fórmula IX en la que G es un grupo G^1 y X es N o G es un grupo G^2 e Y^1 y/o Y^3 es/son N, la reacción puede realizarse en presencia de NaH. Esta reacción también puede realizarse en las condiciones descritas para la N-arilación catalizada con metal de 2-oxazolidinonas o amidas. En particular, usando CuI y 1,1,1-tris(hidroximetil)etano en presencia de Cs_2CO_3 (Org. Lett. (2006), 8, 5609-5612), o $Pd(OAc)_2$ y DPEphos en presencia de K_3PO_4 . Los compuestos obtenidos de este modo se desprotegen, si es necesario, usando la técnica general de reacción 8.

g) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 no representa H, pueden obtenerse adicionalmente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula X



X

en la que A' representa $-(CH_2)_p-$ o $-CH_2CH_2CH(OPG)-$, siendo PG un grupo protector sililo tal como TBDMS o TBDPS, con los compuestos de fórmula XI

R^{3'}-CH₂-L⁴

XI

en la que L^4 representa halógeno o el grupo OSO_2R^a en el que R^a es alquilo, CF_3 o toliilo y $R^{3'}$ representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) o también $R^{3'}$ representa un grupo hidroxialquilo (C_1-C_3), cuyo hidroxilo está protegido

en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS), siguiendo la técnica general de reacción 1, estando los compuestos obtenidos de este modo si es necesario desprotegidos usando la técnica general de reacción 8. En el caso particular en el que $R^{3'}$ es H, la reacción también puede realizarse por reacción de los compuestos de fórmula X como se ha definido anteriormente con dimetilsulfato.

- 5 h) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 no representa H, también pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula X como se ha definido anteriormente con los compuestos de fórmula XII



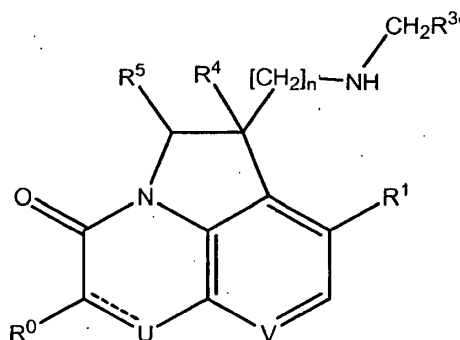
- 10 en la que $R^{3'}$ representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) o también $R^{3'}$ representa un grupo hidroxialquilo (C_1-C_3), cuyo hidroxilo está protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS), siguiendo la técnica general de reacción 2, estando los compuestos obtenidos de este modo si es necesario desprotegidos usando la técnica general de reacción 8.

- i) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 no representa H, también pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula X como se ha definido anteriormente con los compuestos de fórmula XIIa



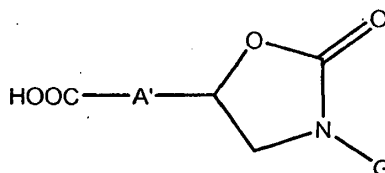
- 15 en la que $R^{3'}$ representa un grupo alquilo (C_1-C_3) o hidroxialquilo (C_1-C_3), cuyo hidroxilo está protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS) y L^5 representa halógeno o OH, siguiendo la técnica general de reacción 13; estando los compuestos obtenidos de este modo si es necesario desprotegidos usando la técnica general de reacción 8. En el caso particular en el que $R^{3'}$ es metilo, la reacción también puede realizarse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula X como se ha definido anteriormente con ácido acético anhídrido.
- 20

- j) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 no representa H, pueden obtenerse adicionalmente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula XIII



XIII

- 25 en la que $R^{3'}$ representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) o también $R^{3'}$ representa un grupo hidroxialquilo (C_1-C_3), cuyo hidroxilo está protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS), con los compuestos de fórmula XIV

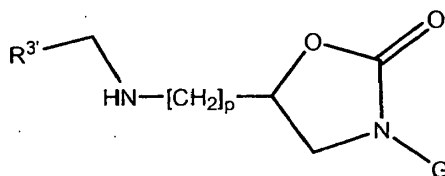


XIV

- 30 en la que A' representa $-(CH_2)_{p-1}-$ o $-CH_2CH(OPG)-$, siendo PG un grupo protector sililo tal como TBDMS o TBDPS, siguiendo la técnica general de reacción 13, estando los compuestos obtenidos de este modo si es necesario desprotegidos usando la técnica general de reacción 8.

- k) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 no representa H pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula XIII como se ha definido anteriormente con los compuestos de fórmula III como se ha definido anteriormente siguiendo la técnica general de reacción 1. Estando los compuestos obtenidos de este modo desprotegidos, si es necesario, usando la técnica general de reacción 8.

l) Los compuestos de fórmula J en la que R^2 no representa H, pueden obtenerse adicionalmente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula V con los compuestos de fórmula XV



XV

en la que $R^{3'}$ representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) o también $R^{3'}$ representa un grupo hidroxialquilo (C_1-C_3), cuyo hidroxilo está protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS), siguiendo la técnica general de reacción 1, estando los compuestos obtenidos de este modo si es necesario desprotegidos usando la técnica general de reacción 8.

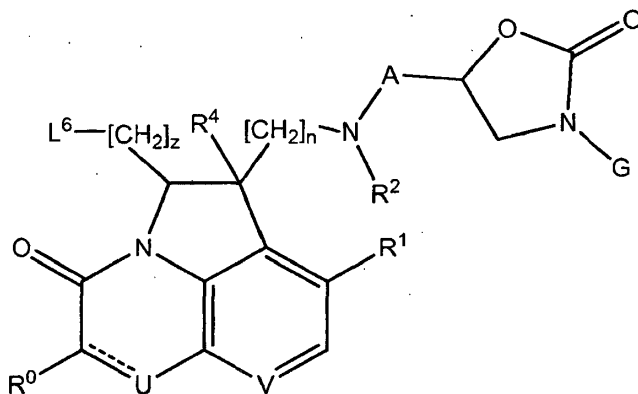
m) Los compuestos de fórmula I, en la que R^2 no representa H pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VII como se ha definido anteriormente con los compuestos de fórmula XV como se ha definido anteriormente siguiendo la técnica general de reacción 2, estando los compuestos obtenidos de este modo si es necesario desprotegidos usando la técnica general de reacción 8.

n) Los compuestos de fórmula I en la que V es CR^6 y R^6 representa carboxi pueden obtenerse por hidrólisis de los derivados de fórmula I en la que R^6 representa alcóxicarbonilo (en condiciones ácidas o básicas) o benciloxycarbonilo (en condiciones de hidrogenólisis).

o) Los compuestos de fórmula I en la que V es CR^6 y R^6 representa $-CH_2OH$ pueden obtenerse por reducción de los derivados de fórmula I en la que R^6 representa alcóxicarbonilo o benciloxycarbonilo usando la técnica general de reacción 5.

p) Los compuestos de fórmula I, en la que R^5 representa carboxi, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula I en la que R^5 representa alcóxicarbonilo (C_1-C_3) por tratamiento con una solución ac. de HCl.

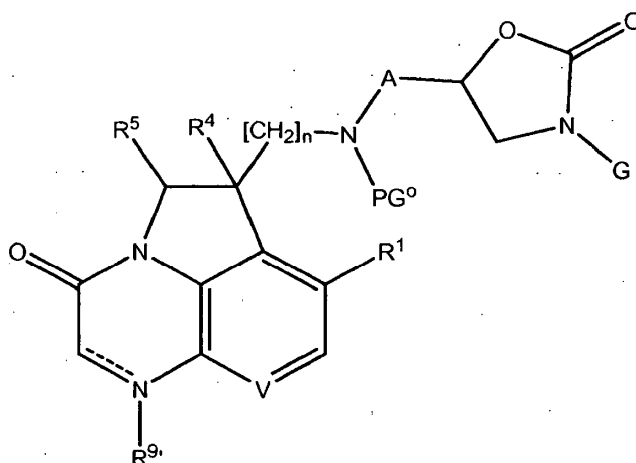
q) Los compuestos de fórmula en la que R^5 representa aminoalquilo (C_1-C_3) pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula XVI



XVI

en la que z representa un número entero de 1 a 3 y L^6 representa halógeno o el grupo OSO_2R^a , en el que R^a es alquilo, CF_3 o toliilo, con azida sódica seguido de transformación de las azidas intermedias en las aminas correspondientes de fórmula I usando la técnica general de reacción 12.

r) Los compuestos de fórmula I, en la que "----" está ausente, U representa NR^9 , R^9 representa alquilo (C_1-C_3), 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo o 3-hidroxi-propilo, R^0 representa H, R^2 representa H y A representa $-(CH_2)_p-$ o $-CH_2CH_2CH(OH)-$, pueden obtenerse mediante la retirada del grupo protector amino PG^0 de los compuestos de fórmula XVII



XVII

en la que PG^0 representa un grupo protector amino tal como Ac, Boc, Cbz o Fmoc y R^9 representa alquilo (C_1 - C_3) o también R^9 representa un grupo 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo o 3-hidroxi-propilo, el hidroxilo de cuyo grupo se ha protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS), usando la técnica general de reacción 4, estando esta reacción seguida, en el caso en el que R^9 es un grupo hidroxialquilo (C_2 - C_3), cuyo grupo hidroxilo se ha protegido en forma de un silil éter, de la retirada del grupo protector sililo usando la técnica general de reacción 8.

Con referencia a las reacciones mencionadas en las secciones a) a r) anteriores, además de los casos ya indicados, el uso de grupos protectores hidroxilo o amino (véanse las técnicas generales de reacción 7 y 8 para grupos protectores hidroxilo y las técnicas generales de reacción 10 y 4 para grupos protectores amino) se requerirá probablemente en los siguientes casos:

- cuando R^5 representa hidroxialquilo (C_1 - C_3) o aminoalquilo (C_1 - C_3);
- cuando R^6 representa hidroxialquilo (C_1 - C_3) o un grupo $-(CH_2)_q-NR^7R^8$ en el que al menos uno de R^7 y R^8 representa H;
- cuando "-----" está ausente y U representa NR^9 en el que R^9 representa 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo o 3-hidroxi-propilo.

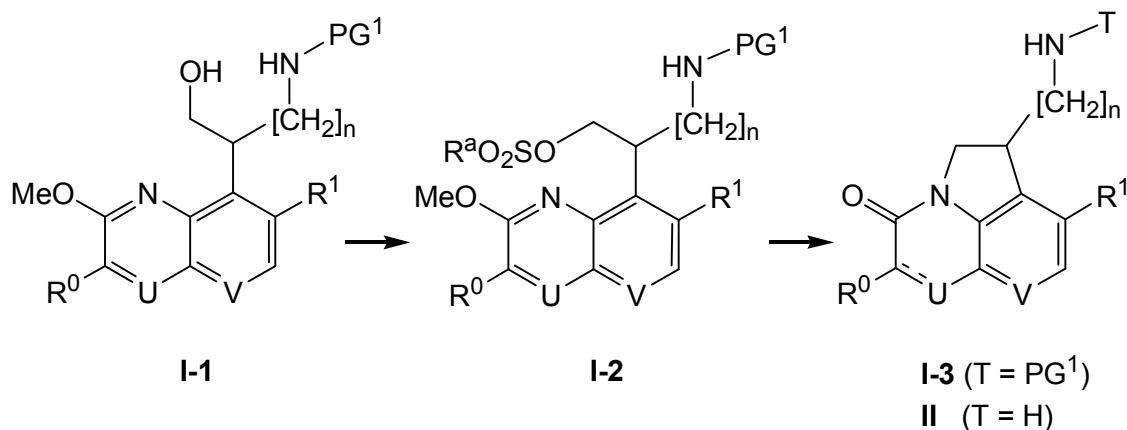
Los compuestos de fórmula I obtenidos de este modo, si se desea, pueden convertirse en sus sales, y especialmente en sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, cada vez que los compuestos de fórmula I se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) ($10\ \mu m$), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5 - $10\ \mu m$), o una columna Daicel ChiralPak IA ($10\ \mu m$) o una columna AD-H ($5\ \mu m$). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y el eluyente B (hexano), a un caudal de $0,8$ a $150\ ml/min$. Siempre que los compuestos de fórmula I se obtienen en forma de mezclas de diastereómeros pueden separarse por una combinación apropiada de cromatografía sobre gel de sílice, HPLC y técnicas de cristalización.

Preparación de los compuestos de fórmulas II a XV:

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por reacción de los compuestos de fórmula V con azida sódica seguido de transformación en las aminas correspondientes de fórmula II usando la técnica general de reacción 12 o como se describe en los Esquemas 1, 1a, 1b, 1c, 1d y 1e a continuación.

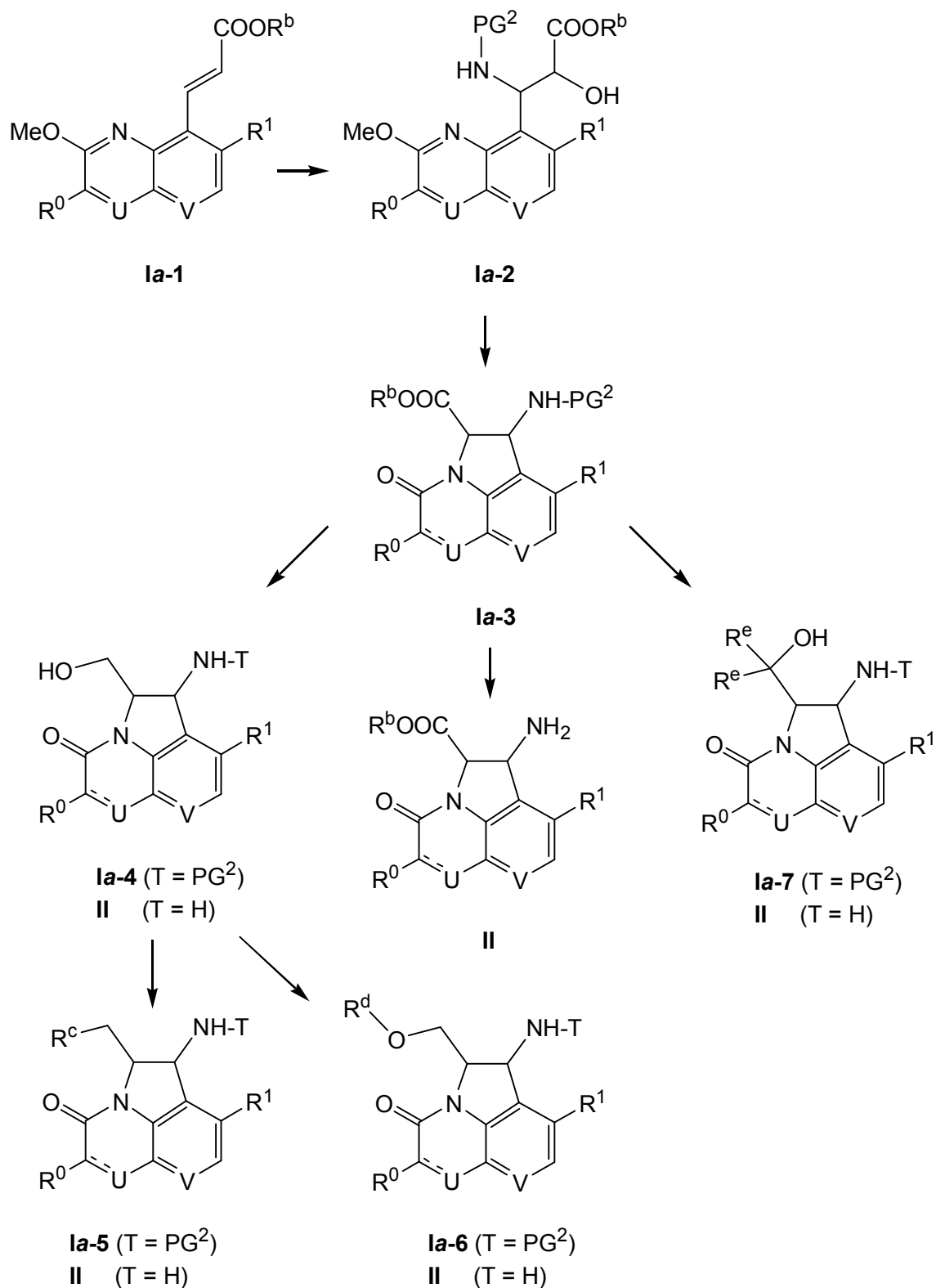
Los compuestos de fórmula II, en la que cada uno de R^4 y R^5 representa H, pueden prepararse como se describe en el Esquema 1 a continuación.

**Esquema 1**

En el Esquema 1, PG¹ representa un grupo protector amino tal como Boc o Fmoc y R^a representa alquilo, CF₃ o toliilo.

- 5 Los derivados amino alcohol protegidos de fórmula I-1 pueden transformarse en los mesilatos, triflatos o tosilatos correspondientes usando la técnica general de reacción 3. Los sulfonatos resultantes de fórmula I-2 pueden tener el anillo cerrado entre la ta y 110 °C proporcionando los derivados tricíclicos de fórmula I-3. Después, el grupo protector amino puede eliminarse usando la técnica general de reacción 4 para dar los compuestos de fórmula II, en la que "-----" es un enlace.
- 10 Los compuestos de fórmula II, en la que "-----" está ausente y U representa CH₂ o NH, pueden prepararse usando derivados idénticos a los compuestos de fórmula I-1 excepto que U representa CH o N y PG¹ representa Cbz. Pueden usarse la misma secuencia sintética, excepto que, durante la última etapa, la reacción de hidrogenación reduce tanto el doble enlace CH=CH como CH=N y elimina el grupo protector Cbz. En el caso de los compuestos de fórmula II, en la que "-----" está ausente y U representa NH, la reducción del doble enlace CH=N también puede realizarse usando un reactivo hidruro tal como NaBH₄.
- 15

Los compuestos de fórmula II, en la que R⁴ representa H y R⁵ representa alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) o alcoxicarbonilo (C₁-C₃) pueden prepararse como se describe en el Esquema 1a a continuación.



Esquema 1a

En el Esquema 1a, PG^2 representa un grupo protector amino tal como Boc o Fmoc, R^b representa alquilo o bencilo, R^c representa hidrógeno o alquilo y cada uno de R^d y R^e representa alquilo.

- 5 Los compuestos de fórmula II, en la que R^4 representa H y R^5 es alcoxicarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) pueden obtenerse por oxiaminación de los derivados acrilato de fórmula Ia-1 ($\text{K}_2\text{O}_5\text{O}_4$, BocNCINa y $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ o $(\text{DQD})_2\text{PHAL}$ como se describe en J. Org. Chem. (2005), 70, 2847-2850). Los intermedios de fórmula Ia-2 pueden ciclarse en los derivados de fórmula Ia-3 usando la técnica general de reacción 3 (incluyendo calentamiento a $50\text{ }^\circ\text{C}$ - $70\text{ }^\circ\text{C}$). Después, los

compuestos correspondientes de fórmula II pueden obtenerse mediante la eliminación del grupo protector usando la técnica general de reacción 4.

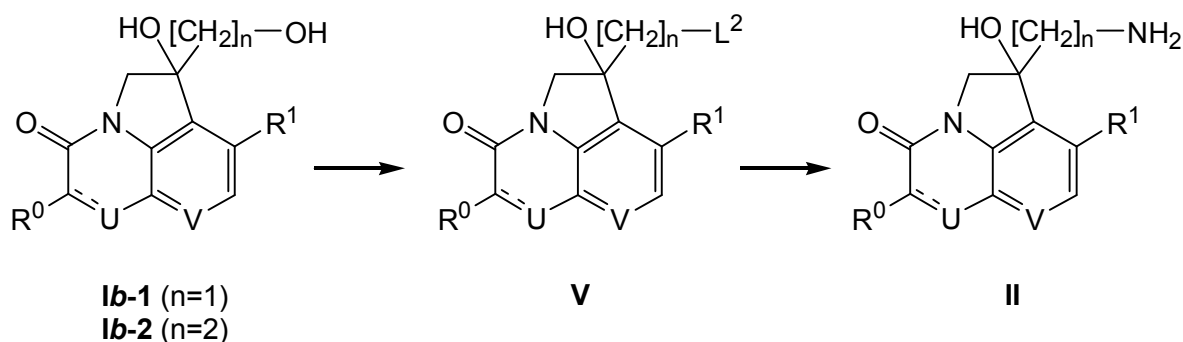
Los compuestos de fórmula II, en la que R^5 es hidroximetilo, pueden obtenerse por la reducción de la función éster de los intermedios de fórmula Ia-3 usando la técnica general de reacción 5. Después, los compuestos correspondientes de fórmula II pueden obtenerse mediante la eliminación del grupo protector en los compuestos de fórmula Ia-4 usando la técnica general de reacción 4.

Los compuestos de fórmula II, en la que R^5 es metilo, pueden obtenerse mediante la activación de la función alcohol de los intermedios Ia-4 usando la técnica general de reacción 3 seguido de reacción con un reactivo hidruro tal como LAH o Bu_3SnH . Más generalmente, los compuestos de fórmula II, en la que R^5 es alquilo (C_1-C_3), pueden obtenerse por oxidación de los intermedios de fórmula Ia-4 en los aldehídos correspondientes siguiendo la técnica general de reacción 9 seguido de reacción secuencial de Wittig con alquilideno trifenilfosforano e hidrogenación catalítica siguiendo la técnica general de reacción 11. El grupo protector de los intermedios de fórmula Ia-5 obtenidos de este modo puede entonces eliminarse usando la técnica general de reacción 4, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula II.

Los compuestos de fórmula II, en la que R^5 es alcoximetilo, pueden obtenerse haciendo reaccionar los aniones de los compuestos de fórmula Ia-4 (generados por reacción con NaH) con los halogenuros correspondientes de fórmula R^d-X (siendo R^d alquilo y siendo X halógeno). El grupo protector de los intermedios de fórmula Ia-6 obtenido de este modo puede entonces eliminarse usando la técnica general de reacción 4, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula II.

Los compuestos de fórmula II, en la que R^5 es dialquilhidroximetilo, pueden obtenerse haciendo reaccionar los ésteres de fórmula Ia-3 con un reactivo de Grignard de fórmula R^e-MgX , en la que R^e es alquilo y X representa halógeno. El grupo protector de los intermedios de fórmula Ia-7 obtenido de este modo puede entonces eliminarse usando la técnica general de reacción 4, proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula II.

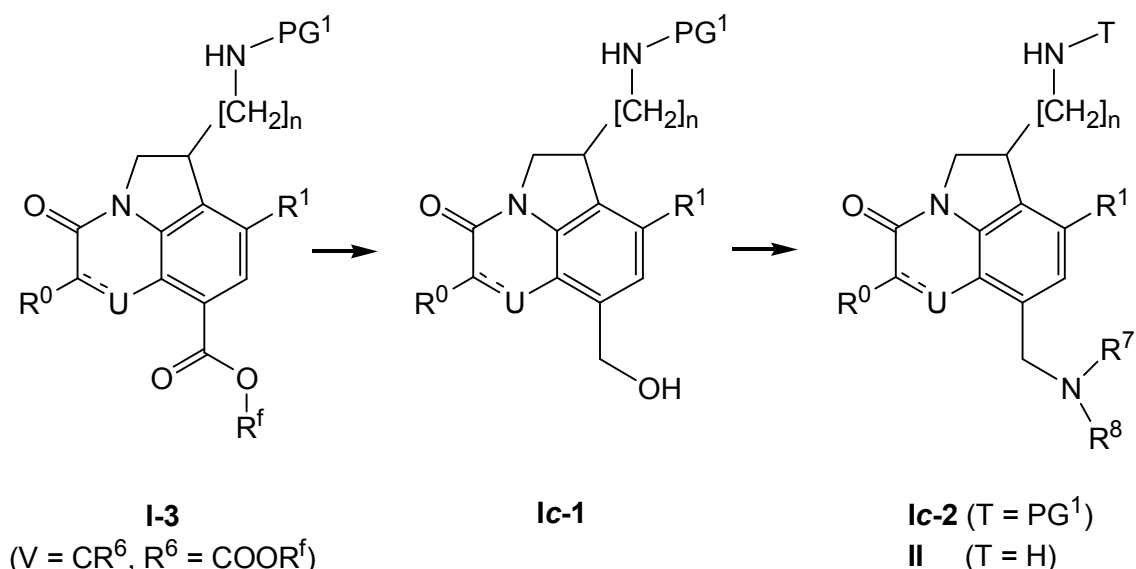
Los compuestos de fórmulas II y V, en las que R^4 representa OH, pueden prepararse como se describe en el Esquema 1b a continuación.



Esquema 1b

Por consiguiente, los compuestos de fórmula V, en la que R^4 representa OH y n es 1 o 2, pueden obtenerse mediante la activación de los alcoholes primarios de fórmula Ib-1 o Ib-2 usando la técnica general de reacción 3 seguido de reacción con NaN_3 . Los compuestos de fórmula V pueden entonces transformarse en las aminas de fórmula II usando la técnica general de reacción 12.

Además, los compuestos de fórmula II, en la que cada uno de R^4 y R^5 representa H y V representa CR^6 , representando R^6 hidroximetilo o un grupo $-CH_2-NR^7R^8$, pueden prepararse como se describe en el Esquema 1c a continuación.



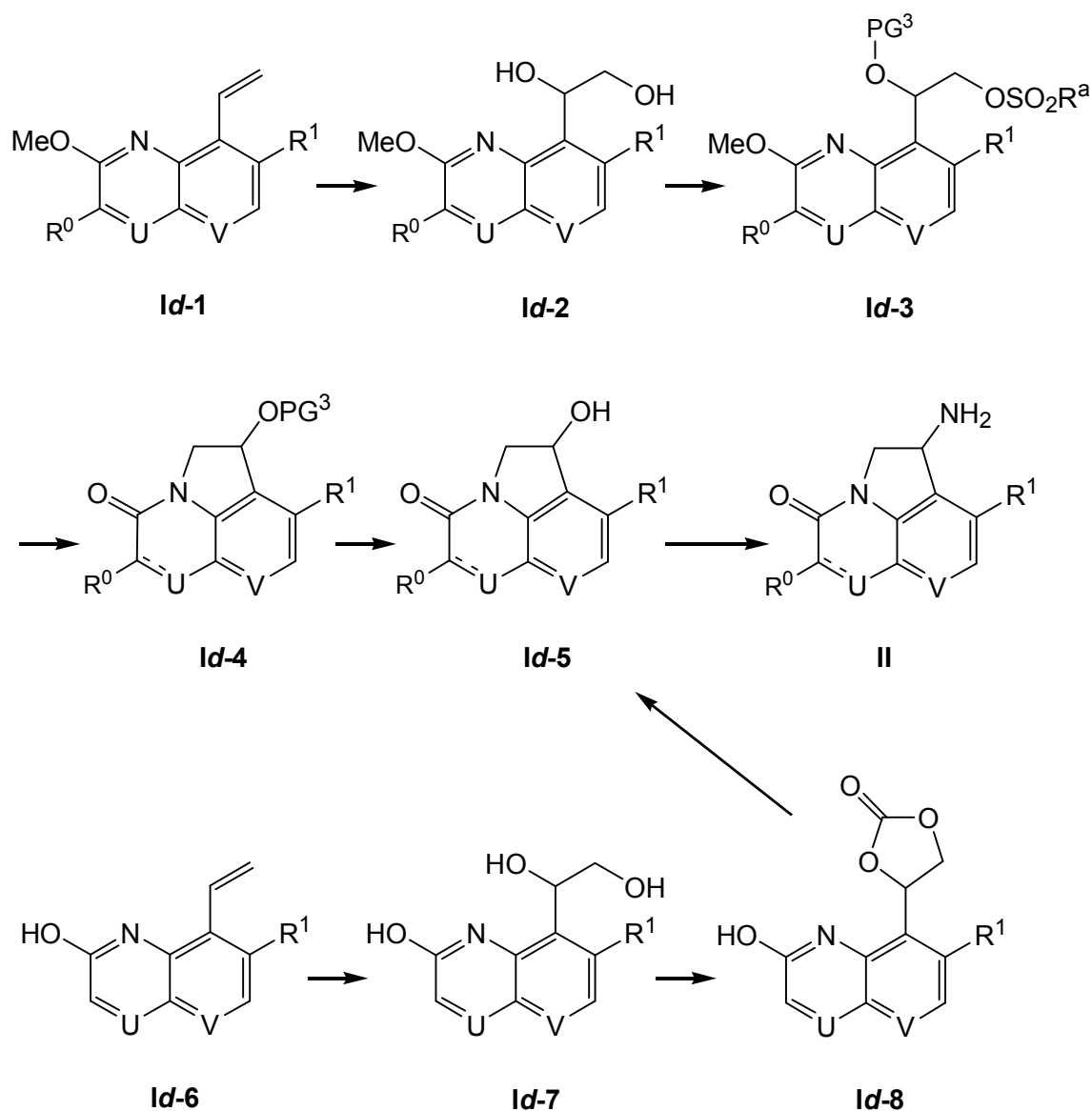
Esquema 1c

En el Esquema 1c, PG¹ representa un grupo protector amino tal como Boc o Fmoc, R^f representa alquilo, cada uno de R⁷ y R⁸ representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃) o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno que los lleva forman un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

Los compuestos de fórmula II, en la que cada uno de R⁴ y R⁵ representa H, V es CR⁶ y R⁶ representa un grupo -CH₂-NR⁷R⁸, pueden obtenerse (Esquema 1c) reduciendo los compuestos de fórmula 1-3 en la que V es CR⁶ y R⁶ representa alcóxicarbonilo (C₁-C₃) usando la técnica general de reacción 5 seguido de activación secuencial del grupo alcohol de los intermedios de fórmula Ic-1 usando la técnica general de reacción 3 y reacción con las aminas de fórmula NHR⁷R⁸ usando la técnica general de reacción 1, o, dependiendo de la naturaleza de R⁷ y R⁸, por oxidación de los intermedios de fórmula Ic-1 usando la técnica general de reacción 9 seguido de aminación reductora usando la técnica general de reacción 2. Después, los compuestos correspondientes de fórmula II pueden obtenerse mediante la eliminación del grupo protector usando la técnica general de reacción 4.

Los derivados de fórmula II, en la que cada uno de R⁴ y R⁵ representa H, V es CR⁶ y R⁶ representa -(CH₂)_q-NR⁷R⁸ o -(CH₂)_q-OH en las que q es 2 o 3, pueden obtenerse mediante procedimientos similares en los que los compuestos de fórmula Ic-1 se oxidan en sus aldehídos correspondientes y se transforman adicionalmente en sus aldehídos homólogos por reacción con Ph₃P=CH-OMe o Ph₃P=CH-CHO seguido de hidrólisis o hidrogenólisis respectivamente. Estos aldehídos homólogos pueden procesarse adicionalmente proporcionando los compuestos deseados de fórmula II, en la que q es 2 o 3.

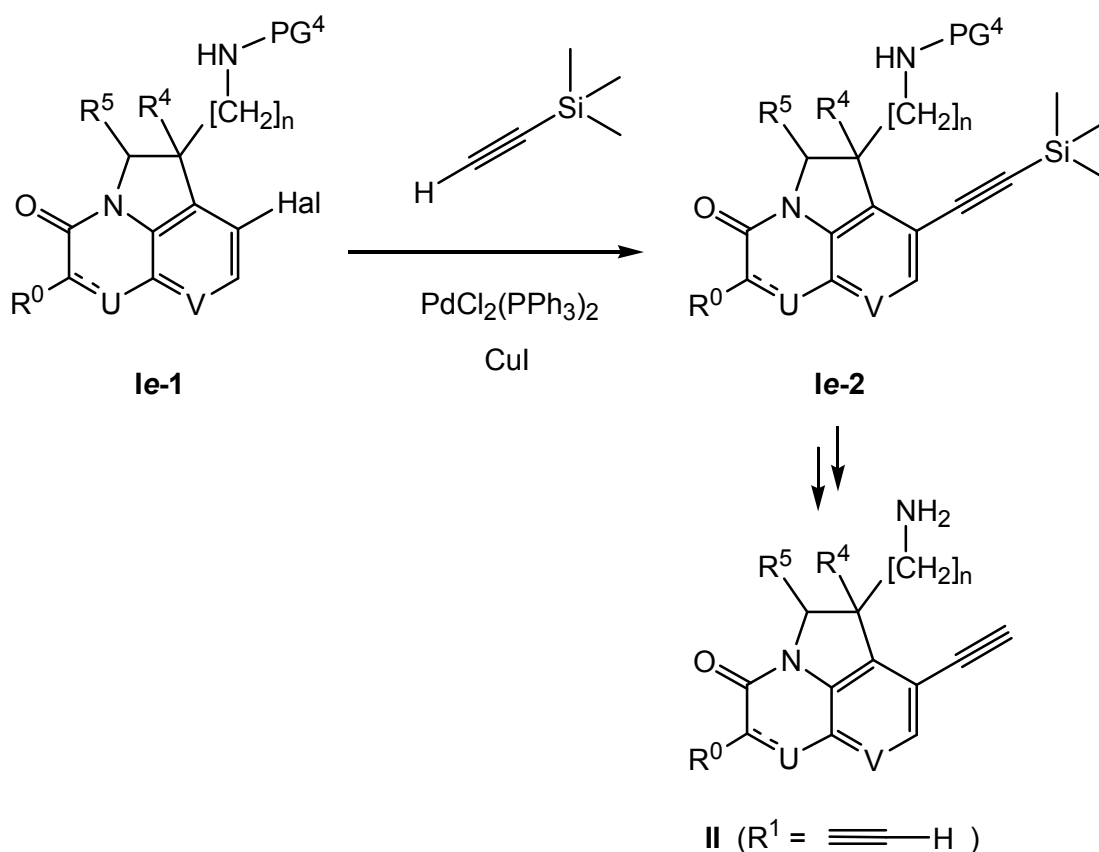
Los compuestos de fórmula II, en la que n es 0 y cada uno de R⁴ y R⁵ representa H, pueden prepararse como se describe en el Esquema 1d a continuación.



Esquema 1d

En el Esquema 1d, PG³ representa un grupo protector alcohol tal como TBDMS o TBDPS y R^a representa alquilo, CF₃ o toliilo.

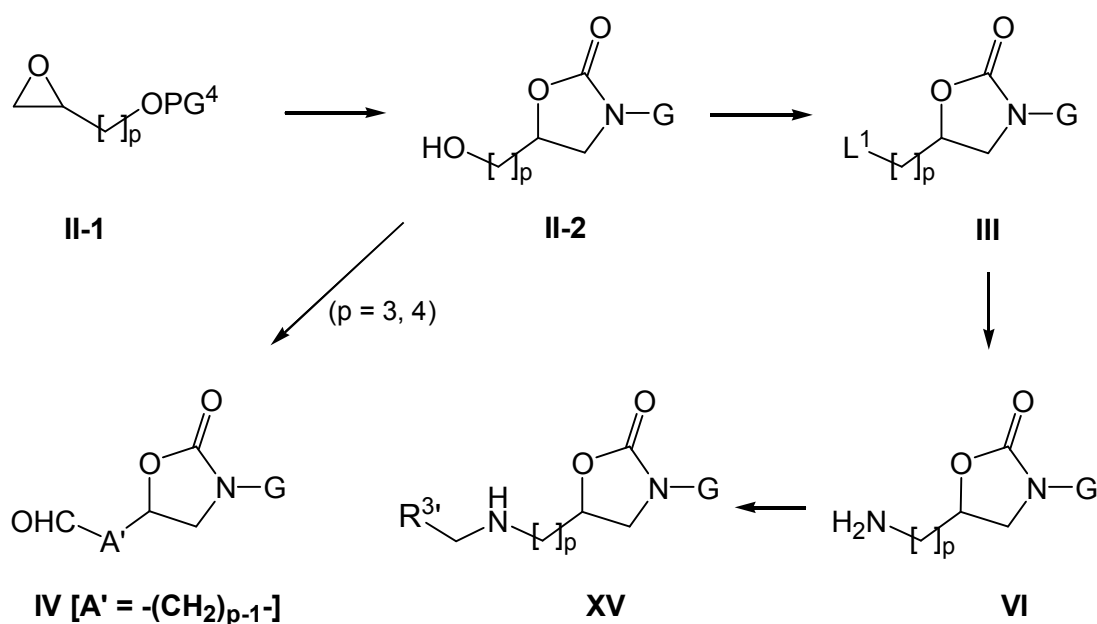
- 5 Los derivados vinílicos de fórmula Id-1 pueden transformarse (Esquema 1d) en los derivados diol correspondientes de fórmula Id-2 usando la técnica general de reacción 6. Los dioles resultantes pueden transformarse selectivamente en los monomesilatos o monotosilatos correspondientes usando la técnica general de reacción 3 y, después, la función alcohol secundaria puede protegerse usando la técnica general de reacción 7, proporcionando los derivados protegidos de fórmula Id-3 que pueden ciclarse en condiciones térmicas. El grupo protector alcohol en los
- 10 compuestos de fórmula Id-4 puede eliminarse usando la técnica general de reacción 8, proporcionando los alcoholes libres de fórmula Id-5. Los compuestos correspondientes de fórmula II pueden obtenerse después de la formulación de los derivados azida correspondientes (por reacción con DPPA en condiciones de Mitsunobu; véase Synthesis (1981), 1) seguido de la formación de las aminas correspondientes usando la técnica general de reacción 12. Los
- 15 compuestos de fórmula Id-5, en la que R⁰ es H, pueden obtenerse también por dihidroxilación de los derivados de vinilo de fórmula Id-6 usando la técnica general de reacción 6 seguido de la formación de los derivados carbonato correspondientes de fórmula Id-8 después de la reacción con CDI o trifosgeno y el tratamiento final con una base tal como Cs₂CO₃. Los compuestos de fórmulas Id-4, Id-5 y II, en las que "-----" está ausente y U representa CH₂ o NH, pueden obtenerse por hidrogenación de los compuestos correspondientes de fórmulas Id-4, Id-5 y II, en las que "-----" es un enlace y U representa CH o N.
- 20 Los compuestos de fórmula II, en la que R¹ representa etinilo, pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1e a continuación.



Esquema 1e

En el Esquema 1e, Hal representa un átomo de halógeno tal como bromo y PG^4 representa un grupo protector amino tal como Boc o Fmoc.

- 5 Los compuestos de fórmula **1e-1** pueden tratarse entre +50 °C y +110 °C con etinil-trimetilsilano en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI y una base como TEA en un disolvente como dioxano, proporcionando los compuestos de fórmula **1e-2**. Los compuestos de fórmula **II**, en la que R^1 representa etinilo pueden entonces obtenerse a partir de los compuestos de fórmula **1e-2** después de la eliminación del grupo TMS usando TBAF en un disolvente como THF y la eliminación del grupo protector amino usando la técnica general de reacción 4.
- 10 Los compuestos de fórmula **III**, en la que p es 1, 2, 3 o 4, los compuestos de fórmula **IV**, en la que A' representa $-(CH_2)_{p-1}-$ y p es 3 o 4, los compuestos de fórmula **VI**, en la que p es 1, 2, 3 o 4 y los compuestos de fórmula **XV**, en la que p es 1, 2, 3 o 4, pueden obtenerse como se describe en el Esquema 2 a continuación.

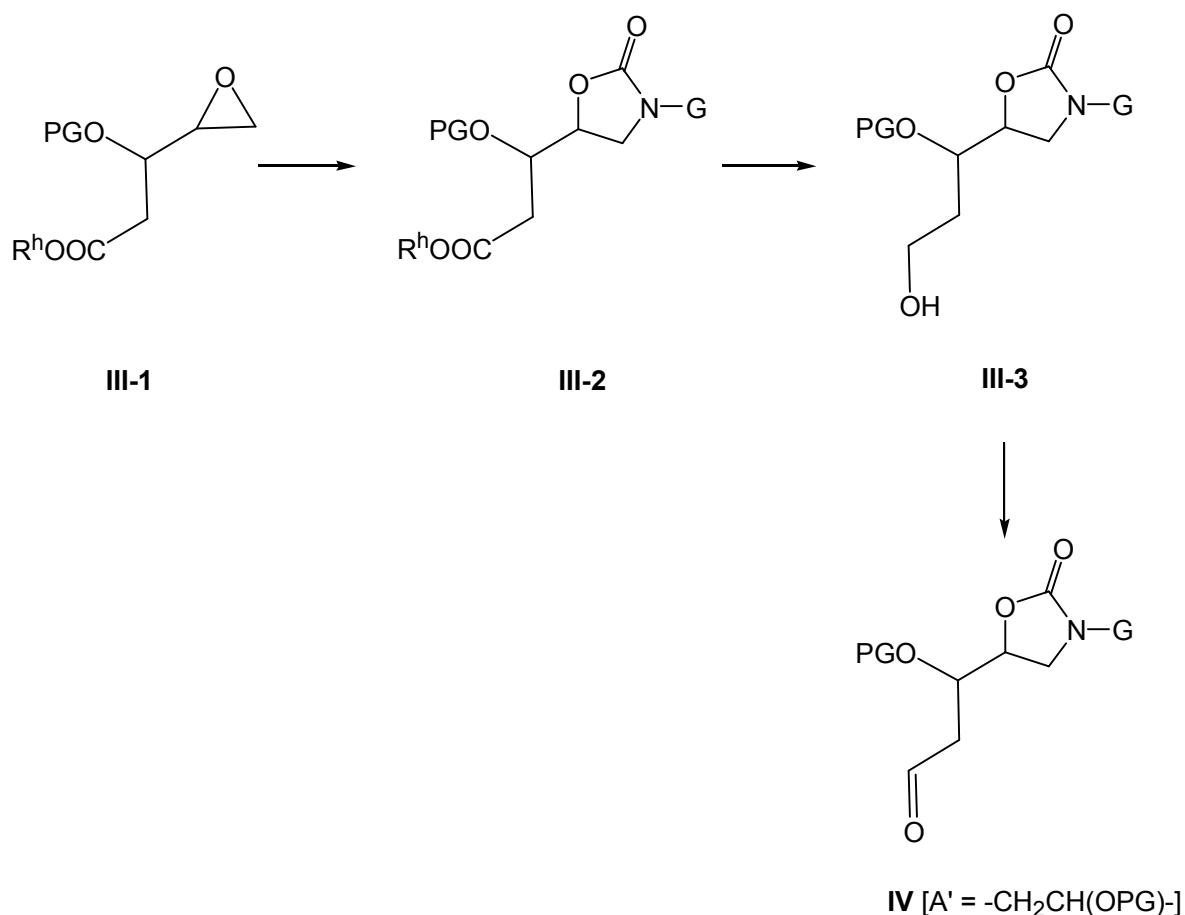


Esquema 2

En el Esquema 2, PG⁴ representa -C(O)R⁹, en la que R⁹ representa alquilo, o PG⁴ representa un grupo protector sililo tal como TBDMS o TBDPS.

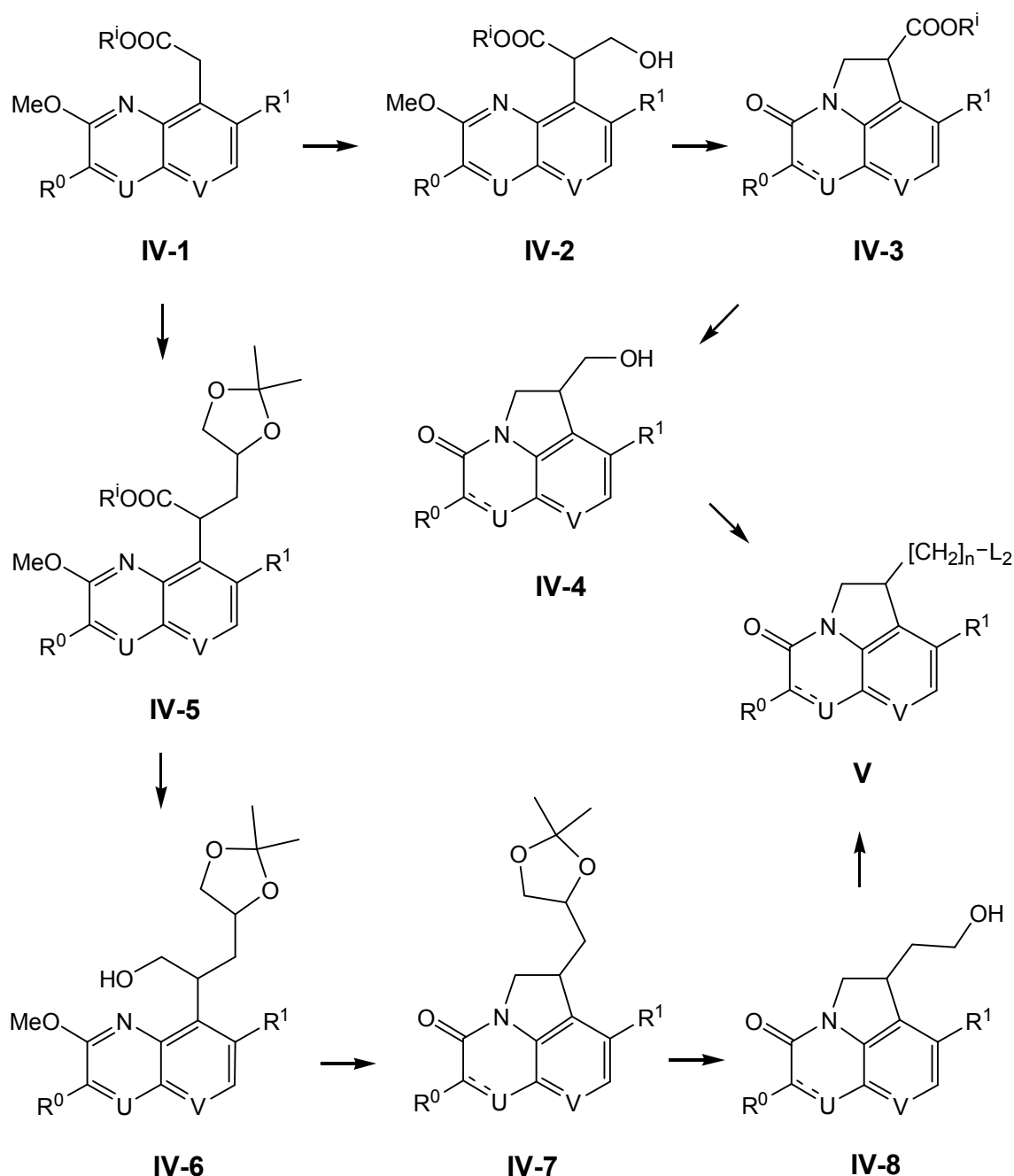
- 5 Los alcoholes de fórmula II-2 pueden obtenerse por reacción de los epóxidos de fórmula II-1 con los aniones de los carbamatos de fórmula G-NH-COOR, en la que R representa alquilo o bencilo en presencia de una base tal como KHDMS o *tert*-butilato de litio seguido de desprotección de alcohol como se ha descrito en la técnica general de reacción 8. Los compuestos de fórmula III pueden entonces obtenerse a partir de los alcoholes de fórmula II-2 usando la técnica general de reacción 3. Los compuestos de fórmula IV, en la que A' representa -(CH₂)_{p-1}- y p es 3 o 4, pueden obtenerse por oxidación de los derivados alcohol correspondientes de fórmula II-2 usando la técnica general de reacción 9. Los compuestos de fórmula VI pueden obtenerse por reacción de los compuestos de fórmula III con azida sódica y la transformación posterior en la amina correspondiente siguiendo la técnica general de reacción 12. Finalmente, los compuestos de fórmula XV se obtienen por la reacción de los intermedios de fórmula VI con un aldehído de fórmula R^{3'}CHO siguiendo la técnica general de reacción 2 o con un derivado de fórmula R^{3'}CH₂L⁴ en la que R^{3'} representa una forma protegida de silil éter del grupo R³ y L⁴ representa a halógeno tal como yodo, bromo o cloro o un grupo de la fórmula OSO₂R^a, en la que R^a es alquilo, CF₃ o toliilo siguiendo la técnica general de reacción 1.

Los compuestos de fórmula IV, en la que A' es -CH₂CH(OPG)-, siendo PG un grupo protector sililo tal como TBDMS o TBDPS, se preparan como se describe en el Esquema 3 a continuación.

**Esquema 3**

En el Esquema 3, R^h representa alquilo (particularmente tBu) y PG representa un grupo protector alcohol tal como TBDMS o TBDPS.

- 5 Los compuestos de fórmula III-1 pueden hacerse reaccionar (Esquema 3) con las aminas de fórmula G-NH₂ seguido de reacción con CDI, proporcionando las oxazolidinonas de fórmula III-2. Los derivados alcohol correspondientes de fórmula III-3 pueden obtenerse después de la reducción del éster de fórmula III-2 usando la técnica general de reacción 5. Los aldehídos correspondientes de fórmula IV pueden entonces obtenerse por oxidación de los derivados alcohol de fórmula III-3 usando la técnica general de reacción 9.
- 10 Los compuestos de fórmula V, en la que cada uno de R⁴ y R⁵ representa H y n es 1 o 2, pueden prepararse como se describe en el Esquema 4 a continuación.



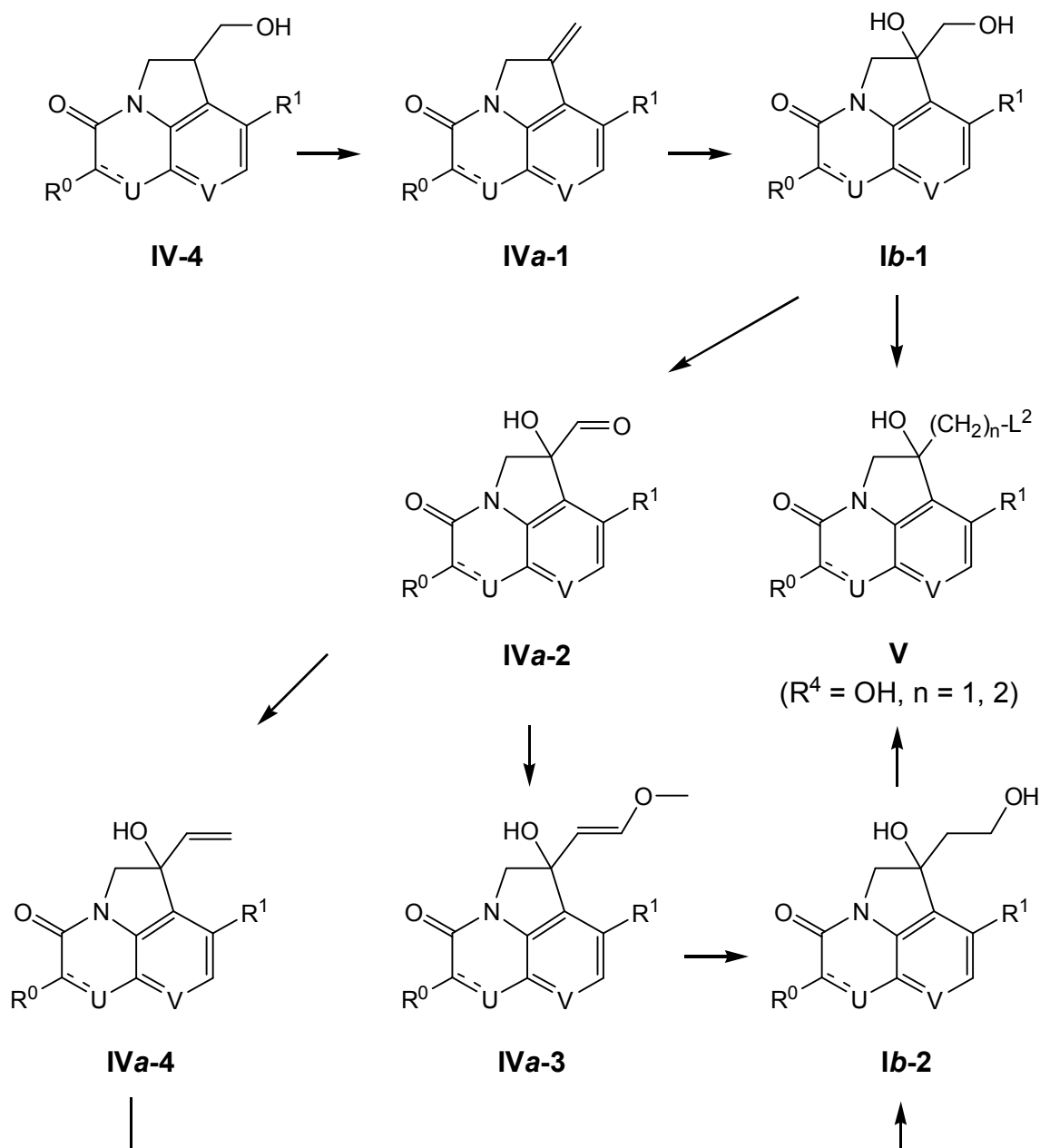
Esquema 4

En el Esquema 4, R^i representa alquilo o bencilo y n es 1 o 2.

- Los ésteres de fórmula IV-1 pueden tratarse con paraformaldehído en presencia de una base tal como TEA o K_2CO_3 .
 5 Los alcoholes resultantes de fórmula IV-2 pueden activarse usando la técnica general de reacción 3 y ciclarse en condiciones térmicas. Los ésteres resultantes de fórmula IV-3 pueden reducirse usando la técnica general de reacción 5, proporcionando los alcoholes de fórmula IV-4, que pueden activarse usando la técnica general de reacción 3, proporcionando los compuestos de fórmula V, en la que n es 1. Los carbaniones de los ésteres de fórmula IV-1, generados en presencia de LDA en THF a $-78^\circ C$, también pueden tratarse con 4-(yodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (comercial), proporcionando los ésteres de fórmula IV-5, que pueden transformarse
 10 adicionalmente en los alcoholes correspondientes de fórmula IV-6 usando la técnica general de reacción 5. Estos alcoholes pueden activarse usando la técnica general de reacción 3 y ciclarse en condiciones térmicas, proporcionando los derivados tricíclicos de fórmula IV-7. El grupo protector acetónida puede eliminarse en condiciones ácidas tales como acetona ac. en presencia de HCl ac. diluido, o una resina de intercambio catiónico ácida tal como Amberlite® IR120. Los dioles correspondientes pueden escindir-se en presencia de $NaIO_4$ para producir los aldehídos correspondientes, que pueden reducirse en los alcoholes correspondientes de fórmula IV-8
 15

por tratamiento con un hidruro reactivo tal como NaBH_4 , seguido de la activación de alcohol usando la técnica general de reacción 3, proporcionando los compuestos de fórmula V, en la que n es 2. Los compuestos de fórmulas IV-3, IV-4, IV-7, IV-8 y V, en las que "-----" está ausente y U representa CH_2 o NH, pueden obtenerse por hidrogenación de los compuestos correspondientes de fórmulas IV-3, IV-4, IV-7, IV-8 y V, en las que "-----" es un enlace y U representa CH o N. Los compuestos de fórmulas IV-4, IV-7, IV-8 y V, en las que "-----" es un enlace y U representa N también pueden reducirse en los compuestos correspondientes en los que "-----" está ausente y U representa NH usando NaBH_4 , por lo que la transformación de los compuestos de fórmula IV-4, en la que U representa NH en los compuestos correspondientes de fórmula V se realiza entonces preferentemente después de la protección transitoria del grupo NH.

10 Los compuestos de fórmula V, en la que R^4 representa OH, pueden prepararse como se describe en el Esquema 4a a continuación.



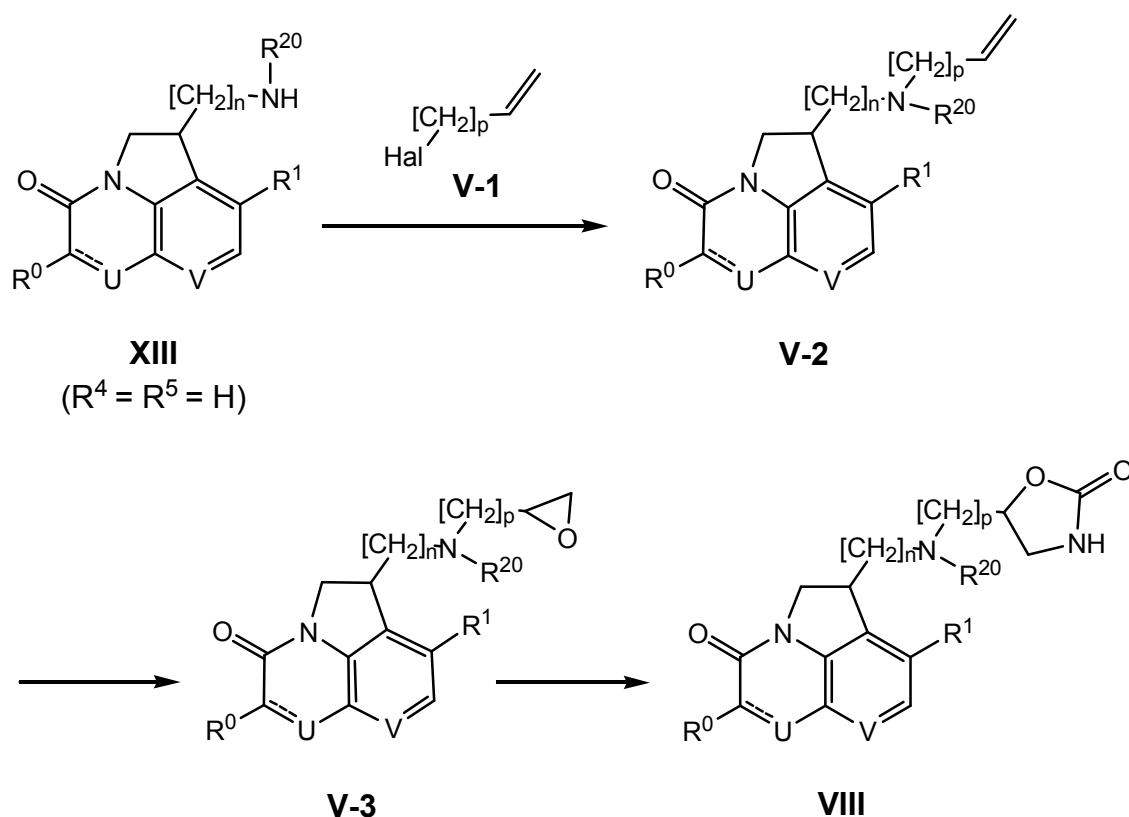
Los compuestos de fórmula V, en la que R^4 es OH y n es 1, pueden obtenerse (Esquema 4a) transformando los compuestos de fórmula IV-4 en los derivados alqueno de fórmula IVa-1 después de la activación del grupo alcohol usando la técnica general de reacción 3 seguido de tratamiento con una base tal como DBU. Los derivados alqueno intermedios de fórmula IVa-1 pueden dihidroxilarlos usando la técnica general de reacción 6, y la función alcohol primaria de los intermedios de fórmula Ib-1 puede entonces activarse usando la técnica general de reacción 3,

proporcionando los compuestos de fórmula V, en la que R^4 es OH y n es 1. Los compuestos de fórmula V, en la que R^4 es OH y n es 2, pueden obtenerse oxidando los derivados de fórmula Ib-1 usando la técnica general de reacción 9, realizando una reacción de Wittig con metoximetileno trifenilfosforano y una hidrólisis ácida del intermedio de fórmula IVa-3 y reduciendo el aldehído obtenido de este modo en los derivados alcohol de fórmula Ib-2 usando la técnica general de reacción 5 antes de activar la función alcohol usando la técnica general de reacción 3. Los compuestos de fórmula Ib-2 también pueden obtenerse por reacción de los aldehídos de fórmula IVa-2 con metilentrifenilfosforano seguido de hidrobromación de los derivados vinilo intermedios de fórmula IVa-4 con un reactivo borano tal como 9-BBN, $BH_3 \cdot Me_2S$ o $BH_3 \cdot THF$ seguido de oxidación con H_2O_2 en presencia de NaOH.

Los compuestos de fórmulas IVa-2 y V, en las que "-----" está ausente y U representa CH_2 o NH, pueden obtenerse por hidrogenación de los compuestos correspondientes, en los que "-----" es un enlace y U representa CH o N.

Los compuestos de fórmula VII pueden obtenerse por oxidación de los alcoholes correspondientes de fórmulas Ib-1, Ib-2, IV-4 y IV-8 siguiendo la técnica general de reacción 9.

Los compuestos de fórmula VIII, en la que R^{20} representa CH_2R^3 , cada uno de R^4 y R^5 representa H y p es 1, 2 o 3, pueden obtenerse como se describe en el Esquema 5 a continuación.



Esquema 5

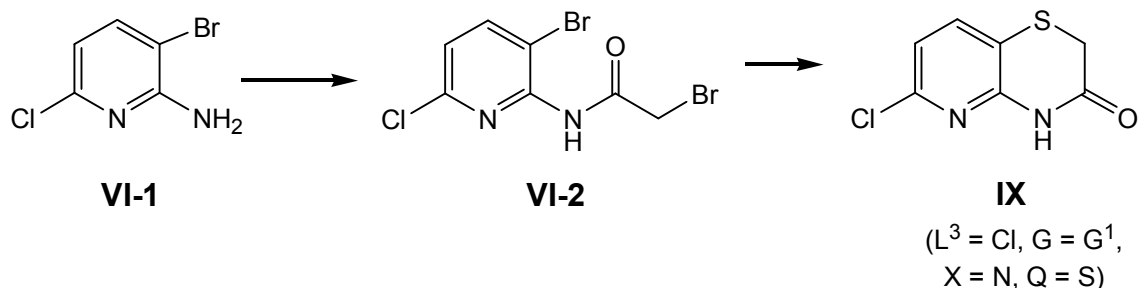
En el Esquema 5, Hal representa halógeno tal como cloro o bromo, R^{20} representa CH_2R^3 y R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_3) o también R^3 representa un grupo hidroxialquilo (C_1 - C_3) cuyo hidroxilo está protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS).

Los derivados amina de fórmula XIII, en la que cada uno de R^4 y R^5 representa H, pueden hacerse reaccionar con los halogenuros de fórmula V-1 siguiendo la técnica general de reacción 1. Los derivados resultantes de fórmula V-2 pueden dihidroxilarse siguiendo la técnica general de reacción 6, la función alcohol primaria puede activarse siguiendo la técnica general de reacción 3 y el anillo epóxido puede entonces formarse después del tratamiento con una base tal como NaH, Na_2CO_3 o TEA. Los epóxidos de fórmula V-3 pueden entonces tratarse con azida sódica seguido de la formación de las aminas correspondientes siguiendo la técnica general de reacción 12 y pueden convertirse posteriormente en sus carbamatos correspondientes con CbzCl o Boc_2O siguiendo la técnica general de reacción 10. El anillo oxazolidinona puede después formarse por reacción con NaH. Los compuestos de fórmula VIII también pueden obtenerse por reacción de los derivados epóxidos de fórmula V-3 con un éster del ácido carbámico en presencia de un complejo de salen como se describe en Org. Letters (2004), 6, 3973-3975 u Org. Letters (2005), 7, 1983-1985. Los compuestos de fórmula VIII, en la que U es CH_2 o NH y "-----" está ausente, pueden obtenerse por hidrogenación de los compuestos correspondientes de fórmula VIII, en la que "-----" es un enlace y U representa CH o N. Los compuestos de fórmula VIII, en la que "-----" es un enlace y U representa N, también pueden reducirse

en los compuestos correspondientes, en los que "-----" está ausente y U representa NH usando NaBH₄.

Ciertos compuestos de fórmula IX están disponibles en el mercado (por ejemplo, G = G¹, Q = O y X = N: CAS 337463-99-7; G = G¹, Q = S y X = CH: CAS 6376-70-1; G = G¹, Q = O y X = CH: CAS 7652-29-1) o pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos bibliográficos conocidos (por ejemplo, 7-cloro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona: J. Org. Chem. (1990), 4744-59).

Los compuestos de fórmula IX, en la que L³ es Cl, G es un grupo G¹, X es N y Q es S, pueden obtenerse como se describe en el Esquema 6 a continuación.



Esquema 6

10 Por consiguiente, el derivado de bromo de fórmula VI-1 (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/065198) puede hacerse reaccionar con bromuro de bromoacetilo y el derivado resultante de fórmula VI-2 puede hacerse reaccionar con tioacetato sódico en presencia de NaOMe para proporcionar el compuesto de fórmula IX, en la que L³ = Cl, G = G¹, X = N y Q = S.

15 Los compuestos de fórmula X, en la que A' representa -(CH₂)_p-, son compuestos de fórmula I en la que R² representa H. Los compuestos de fórmula X, en la que A' representa -CH₂CH₂CH(OPG)-, pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula II, en la que n es 0, con compuestos de fórmula IV, en la que A' representa -CH₂CH(OPG)- usando la técnica general de reacción 2.

20 Los compuestos de fórmula XI pueden prepararse mediante la activación de los derivados alcohol disponibles en el mercado correspondientes (por ejemplo, 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-propanol o 2-*tert*-butildimetilsililoxietanol) siguiendo la técnica general de reacción 3.

Los compuestos de fórmula XII (por ejemplo, (*tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehído o 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propionaldehído) y XIIa están disponibles en el mercado.

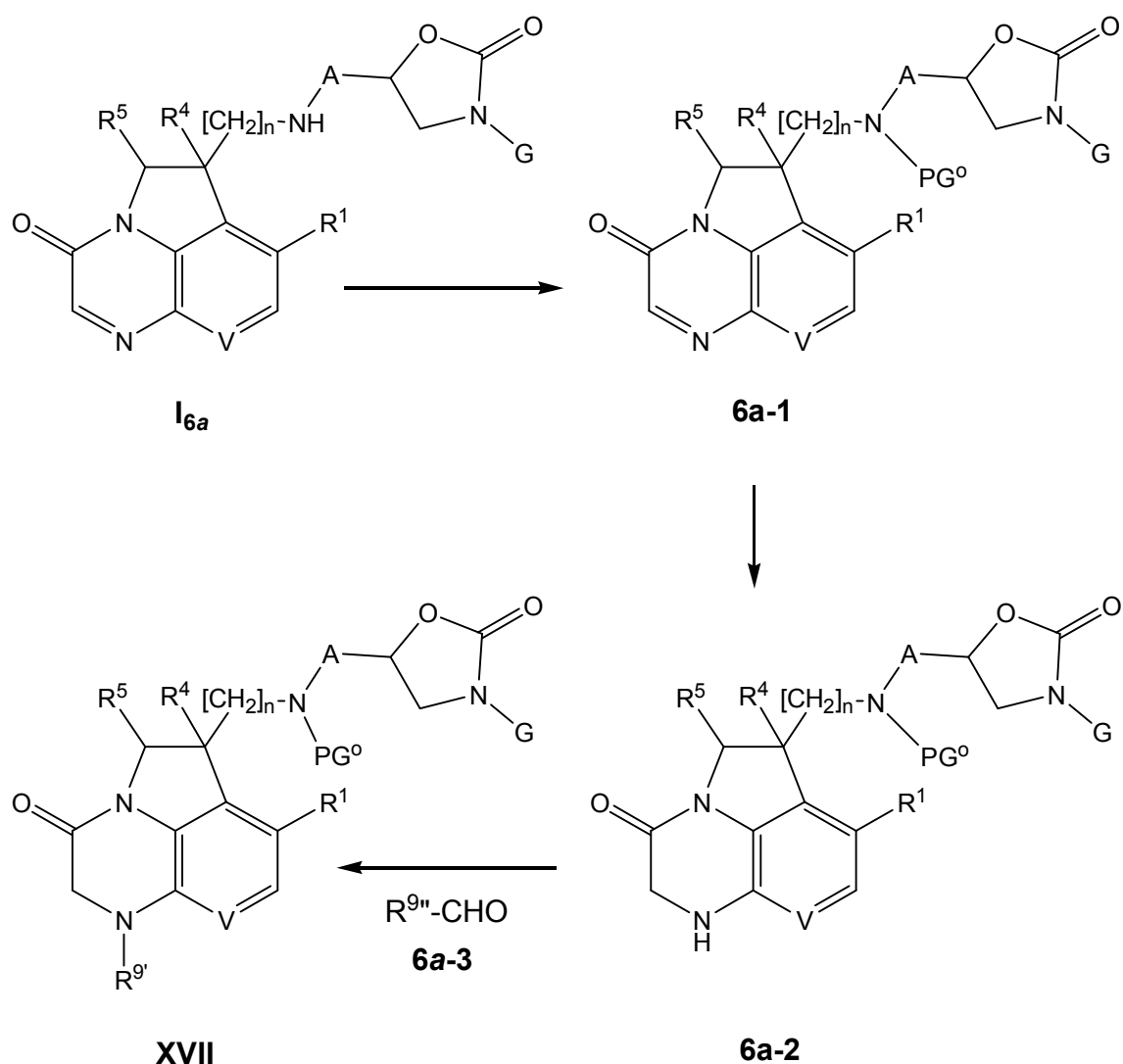
25 Los compuestos de fórmula XIII, en la que R^{3a} representa H o alquilo (C₁-C₃) o también R^{3a} representa un grupo hidroxialquilo (C₁-C₃), cuyo hidroxilo está protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS), pueden prepararse por aminación reductora de los aldehídos de fórmula XII con las aminas de fórmula II siguiendo la técnica general de reacción 2. Estos compuestos de fórmula XIII también pueden obtenerse por alquilación de las aminas de fórmula II con los derivados de fórmula XI siguiendo la técnica general de reacción 1.

30 Los compuestos de fórmula XIV, en la que A' representa -(CH₂)_{p-1}-, pueden prepararse por oxidación de los compuestos de fórmula II-2 o IV siguiendo la técnica general de reacción 14. Los compuestos de fórmula XIV, en la que A' representa -CH₂CH(OPG)-, siendo PG un grupo protector sililo tal como TBDMS o TBDPS, pueden prepararse por hidrólisis de los ésteres correspondientes de fórmula III-2 (véase el Esquema 3) usando una base tal como LiOH en el caso en el que R^h sea metilo o etilo o TFA en el caso en el que R^h sea tBu.

35 Los compuestos de fórmula XV, en la que R^{3a} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) o también R^{3a} representa un grupo hidroxialquilo (C₁-C₃), cuyo hidroxilo está protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS), pueden obtenerse por alquilación de las aminas de fórmula VI con derivados de fórmula R^{3a}-CH₂-X (siendo X Cl, Br o I) siguiendo la técnica general de reacción 1.

Los compuestos de fórmula XVI pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula I en la que R⁵ representa (CH₂)_zOH siguiendo la técnica general de reacción 3.

Los compuestos de fórmula XVII pueden obtenerse como se describe en el Esquema 6a a continuación.

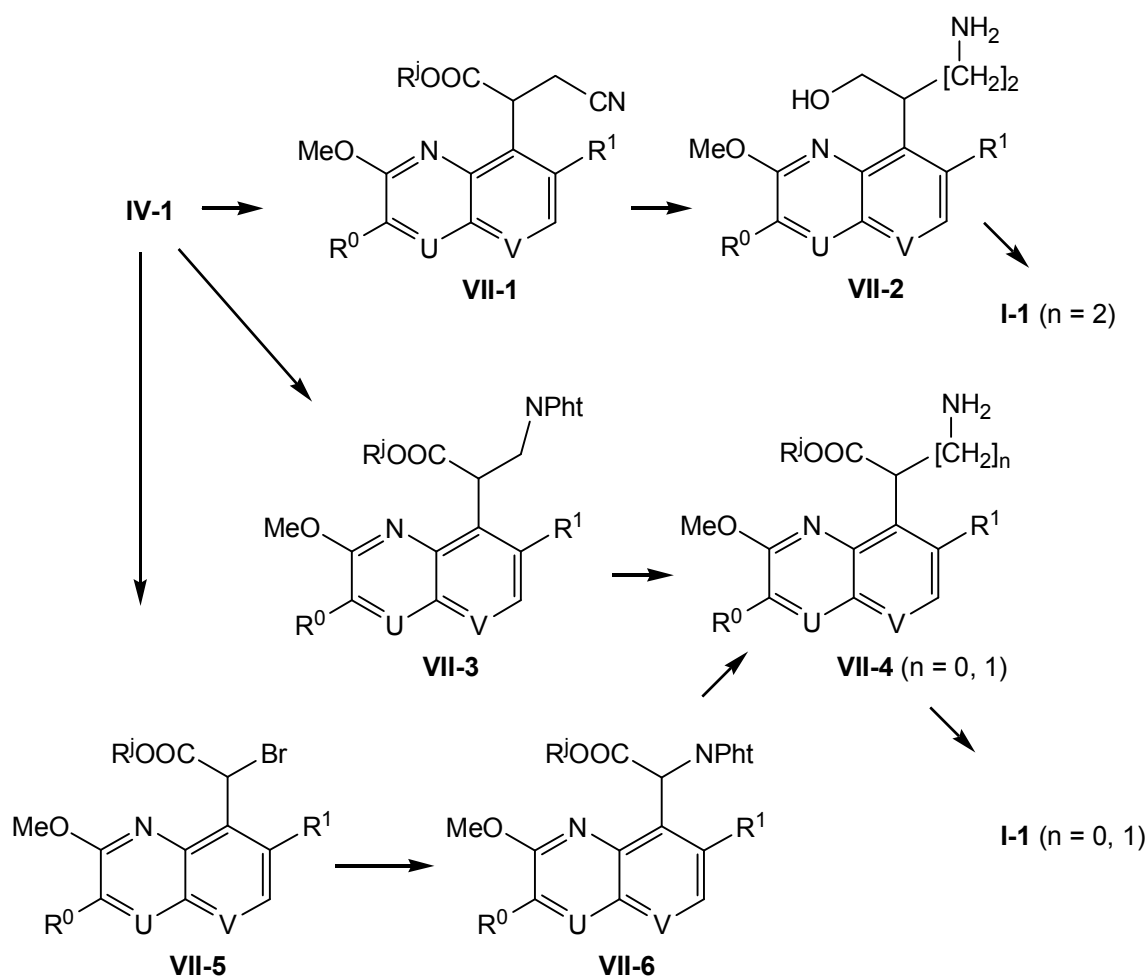


En el Esquema 6a, PG⁰ representa un grupo protector amino tal como Ac, Boc, Cbz o Fmoc y R⁹ⁿ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₂) o también R⁹ⁿ representa un grupo hidroxialquilo (C₁-C₂), cuyo hidroxilo está protegido en forma de un silil éter (por ejemplo, como un éter TBDMS o TBDPS).

Los compuestos de fórmula I_{6a} (es decir los compuestos de fórmula I en la que "-----" es un enlace, R⁰ es H, U es N y R² es H) pueden protegerse con un grupo protector amino PG⁰ usando la técnica general de reacción 10. Los compuestos resultantes de fórmula 6a-1 pueden transformarse en los derivados de fórmula 6a-2 por reducción sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C, o reducirse con un reactivo hidruro tal como NaBH₄. Los intermediarios de fórmula 6a-2 pueden hacerse reaccionar con los aldehídos de fórmula 6a-3 siguiendo la técnica general de reacción 2, produciendo los compuestos de fórmula XVII. Como alternativa, los compuestos de fórmula 6a-2 pueden transformarse en los compuestos de fórmula XVII por reacción con los halogenuros de alquilo de fórmula R⁹ⁱ-Hal (siendo Hal un átomo de halógeno).

Preparación de los intermediarios de fórmula I-1, Ia-1, Id-1, Id-6, Ie-1, Il-1, III-1, IV-1 y XIII:

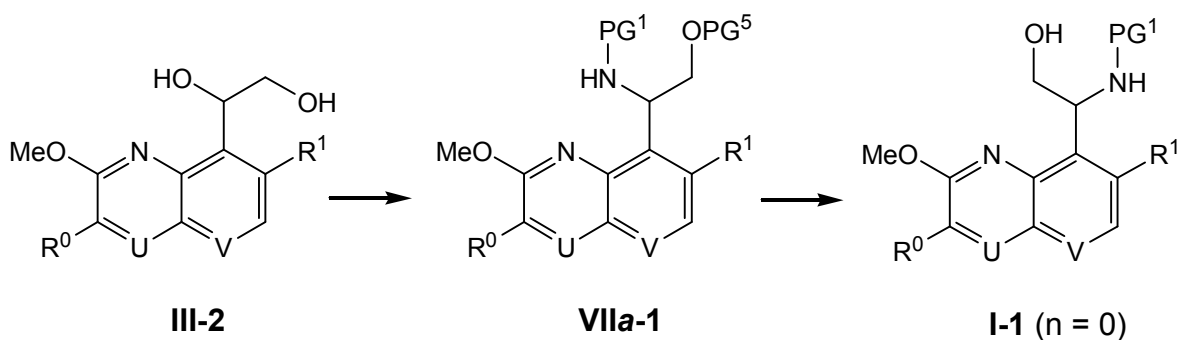
Los compuestos de fórmula 1-1 pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula IV-1 como se describe en el Esquema 7 a continuación.



En el Esquema 7, R^j es alquilo o bencilo.

- Los ésteres de fórmula IV-1 pueden hacerse reaccionar (Esquema 7) con bromoacetronitrilo en presencia de una base fuerte tal como LiHMDS en un disolvente tal como THF entre -78°C y -20°C . Los derivados nitrilo resultantes de fórmula VII-1 pueden reducirse con LAH en un disolvente tal como THF o éter y el grupo amino de los compuestos resultantes de fórmula VII-2 puede protegerse de acuerdo con técnica general de reacción 10, proporcionando los compuestos de fórmula I-1 en la que n es 2. Los ésteres de fórmula IV-1 pueden también hacerse reaccionar con *N*-(bromometil)ftalimida en presencia de una base fuerte tal como LiHMDS en un disolvente tal como THF, entre -78°C y -20°C . Los derivados ftalimido resultantes de fórmula VII-3 pueden entonces tratarse con un derivado hidrazina tal como hidrazina hidratada, proporcionando los derivados amina primarios correspondientes de fórmula VII-4 en la que n es 1. El grupo amino de los derivados de fórmula VII-4 pueden protegerse de acuerdo con técnica general de reacción 10 y la función éster puede reducirse usando la técnica general de reacción 5 para obtener los compuestos de fórmula I-1 en la que n es 1. Los ésteres de fórmula IV-1 pueden también hacerse reaccionar con NBS, proporcionando los bromuros correspondientes de fórmula VII-5 que después pueden hacerse reaccionar con ftalimida potásica. Los derivados ftalimido resultantes de fórmula VII-6 pueden tratarse con un derivado hidrazina tal como hidrazina hidratada para obtener los derivados de amina primaria correspondientes de fórmula VII-4 en la que n es 0. El grupo amino de los derivados de fórmula VII-4 puede entonces protegerse de acuerdo con técnica general de reacción 10 y la función éster puede reducirse usando la técnica general de reacción 5, proporcionando compuestos de fórmula I-1 en la que n es 0.

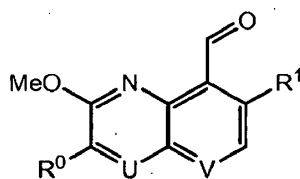
Los compuestos de fórmula I-1 en la que n es 0 pueden obtenerse adicionalmente a partir de los compuestos de fórmula III-2 como se describe en el Esquema 7a a continuación.

**Esquema 7a**

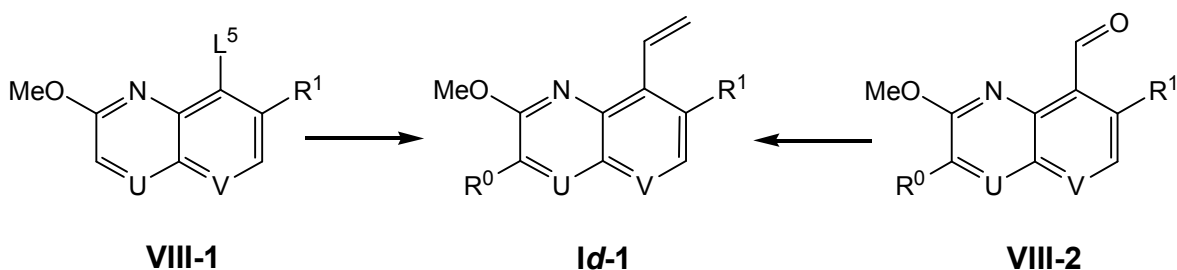
En el Esquema 7a, PG¹ representa un grupo protector amino tal como Boc o Fmoc y PG⁵ representa un grupo protector alcohol tal como TBDMS o TBDPS.

- 5 Los compuestos de fórmula I-1 en la que n es 0 también pueden obtenerse (Esquema 7a) a partir de los derivados alqueno de fórmula III-2. La función alcohol primaria de los dioles de fórmula III-2 puede protegerse usando la técnica general de reacción 7 antes de la conversión del grupo alcohol secundario en la azida correspondiente mediante la activación del alcohol en condiciones de Mitsunobu (en presencia de PPh₃ y DEAD o DIAD en un disolvente tal como THF, DMF, DCM o DME entre -20 °C y 60 °C, como se revisó por O. Mitsunobu en *Synthesis* (1981), 1) reacción con DPPA, formación de la amina primaria usando la técnica general de reacción 12 y formación del carbamato usando la técnica general de reacción 10, para obtener los compuestos de fórmula VIIa-1. El grupo protector alcohol de los intermedios de fórmula VIIa-1 puede entonces eliminarse usando la técnica general de reacción 8.

Los compuestos de fórmula Ia-1 pueden obtenerse a partir de los aldehídos de fórmula VIII-2

**VIII-2**

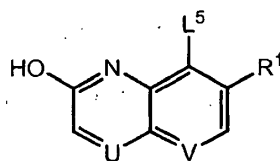
- 15 mediante reacción de Wittig con un alcóxicarbonilmetileno trifenilfosforano.
- Los compuestos de fórmula Id-1 pueden prepararse de acuerdo con los documentos WO 02/08224, WO 2004/058144 o WO 2008/126024 o como se describe en el Esquema 8 a continuación.

**Esquema 8**

En el Esquema 8, L⁵ representa halógeno (tal como bromo) u OTf.

- Los compuestos de fórmula VIII-1 (véase el Esquema 8) pueden hacerse reaccionar con trivinilboroxina en presencia de un catalizador de paladio tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, proporcionando los compuestos de fórmula Id-1 en la que R⁰ representa H. Los compuestos de fórmula Id-1 (incluyendo aquellos en los que R⁰ representa alcoxi (C₁-C₃)) también pueden obtenerse haciendo reaccionar los aldehídos de fórmula VIII-2 con metileno-trifenilfosforano.

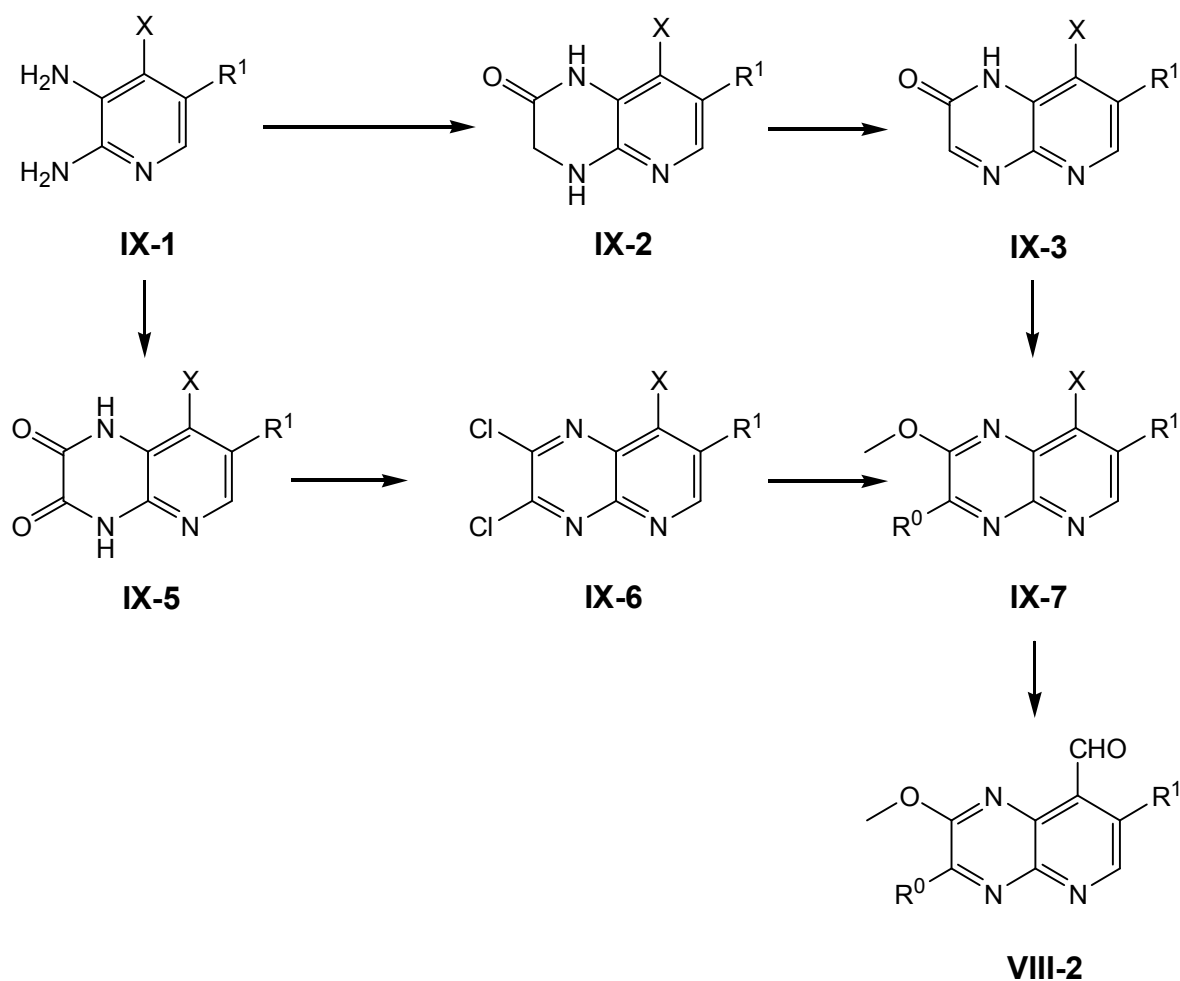
Los compuestos de fórmula Id-6 pueden obtenerse de forma análoga a los compuestos de fórmula Id-1 partiendo de los derivados de fórmula VIII-3



VIII-3

(disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con los documentos WO 2008/148867, WO 2008/003690, WO 2006/125974 o WO 2008/150827).

- 5 Los compuestos de fórmula Ie-1 pueden obtenerse por protección del grupo amino de los compuestos correspondientes de fórmula II, en la que R^1 representa halógeno usando la técnica general de reacción 10.
- Los compuestos de fórmula II-1, en la que p es 1 y PG^4 es $-C(O)R^g$, siendo R^g alquilo, están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula II-1, en la que p es 2 o 3 y PG^4 es TBDMS pueden prepararse de acuerdo con el documento WO 2007/144423 o el documento EP 518672.
- 10 Los compuestos de fórmula III-1, en la que PG es TBDMS, pueden prepararse de acuerdo con o de forma análoga a Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1996), 6(8), 991-994.
- Los compuestos de fórmula IV-1 pueden prepararse como se describe en los documentos WO 2007/122258, WO 2007/115947 y WO 2007/081597.
- 15 Los compuestos de fórmula VIII-1, en la que R^1 es H y L^5 es OTf, pueden prepararse de acuerdo con el documento WO 2004/002490. Los compuestos de fórmula VIII-1, en la que R^1 es F, pueden prepararse de forma análoga a los compuestos de fórmula VIII-1, en la que R^1 es Cl como se describe en el documento WO 2006/021448.
- Los compuestos de fórmula VIII-2, en la que R^0 es H o metoxi, R^1 es H o F y uno de U y V es CH mientras que el otro es CH o N, pueden prepararse de acuerdo con los documentos WO 98/17672, WO 2006/046552, WO 2008/126024 o WO 2008/152603.
- 20 Los compuestos de fórmula VIII-2, en la que U es N, V es N y R^0 es H o metoxi, pueden prepararse como se describe en el Esquema 9 a continuación.

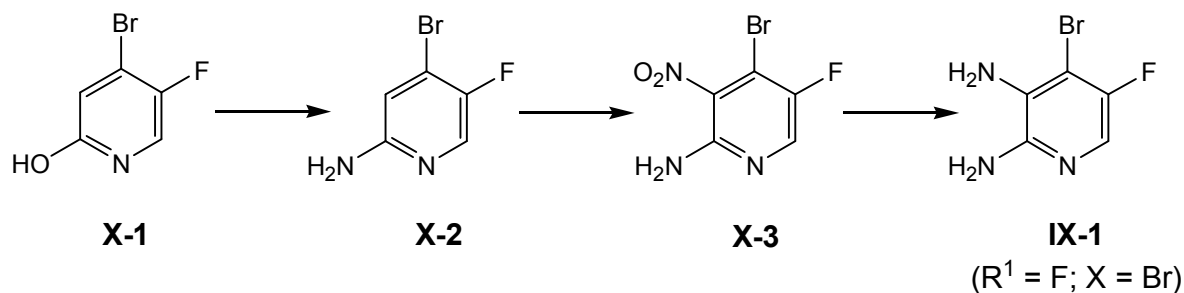


Esquema 9

En el Esquema 9, X representa halógeno tal como bromo o cloro.

Los derivados diamino de fórmula IX-1 pueden hacerse reaccionar con ácido bromoacético, proporcionando los intermediarios de fórmula IX-2 que después pueden oxidarse usando MnO_2 . Los intermediarios aromáticos de fórmula IX-3 pueden hacerse reaccionar con yoduro de metilo en presencia de CsCO_3 , proporcionando los compuestos de fórmula IX-7, en la que R^0 es H. Los compuestos de fórmula IX-7, en la que R^0 es OMe pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula IX-1 con glioxilato de dietilo, proporcionando los intermediarios de fórmula IX-5 que pueden transformarse adicionalmente en los derivados de fórmula IX-6 por reacción con POCl_3 y los derivados de fórmula IX-7, en la que R^0 es OMe después de la reacción con NaOMe en MeOH. Los compuestos de fórmula IX-7 pueden entonces transformarse en los derivados de fórmula VIII-2 después de la reacción con una base fuerte tal como *n*-BuLi y la captura de los intermediarios generados con DMF.

Los compuestos de fórmula IX-1, en la que R^1 es H, pueden prepararse como se describe en el documento US 5.298.518. El compuesto de fórmula IX-1, en la que X es Br y R^1 es F, puede obtenerse como se resume en el Esquema 10 a continuación.



Esquema 10

El derivado piridina disponible en el mercado de fórmula X-1 puede transformarse en el derivado aminopiridina correspondiente de fórmula X-2 por reacción con POCl_3 seguido de amoníaco. El intermedio de fórmula X-2 puede entonces hacerse reaccionar con HNO_3/AcOH y reducirse adicionalmente (por ejemplo, con Zn/HCl), proporcionando de este modo el compuesto de fórmula IX-1 en la que X es Br y R^1 es F.

- 5 Se describen realizaciones particulares de la invención en los siguientes Ejemplos, que sirven para ilustrar la invención en más detalle sin limitar sin alcance de ningún modo.

Ejemplos

10 Todas las temperaturas se indican en °C. Los compuestos se caracterizan por RMN ^1H (300 MHz) (Varian Oxford); o por RMN ^1H (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los desplazamientos químicos δ se dan en ppm con respecto al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, p = pentuplete, hex = sextuplete, hep = heptuplete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz. Como alternativa, los compuestos se caracterizan por CL-EM (Sciex API 2000 con una bomba binaria Agilent 1100 con DAD y DDLE o un EM cuádrupolo Agilent 6140 con bomba binaria Agilent 1200, DAD y DDLE); por TLC (placas de TLC de Merck, Gel de Sílice 60 F_{254}); o por el punto de fusión. Los compuestos se purifican por cromatografía sobre
15 Gel de Sílice 60A. El NH_4OH como se usó para CC es ac. al 25%.

Los análisis por HPLC se realizan sobre una fase estacionaria tal como una columna de resolución rápida Zorbax SB C18 (1,8 μm), o una columna de resolución rápida Zorbax Eclipse Plus C18 (1,8 μm). Las condiciones HPLC típicas son un gradiente del eluyente A (95:5 de agua:MeCN con un 0,1% de ácido fórmico, en presencia o no de formiato amónico 5 mmol/l) y el eluyente B (95:5 de MeCN:agua con un 0,1% de ácido fórmico, en presencia o no de formiato amónico 5 mmol/l), a un caudal de 0,8 a 5 ml/min. Los racematos pueden separarse en sus enantiómeros como se ha descrito anteriormente. Las condiciones preferidas de HPLC quiral son: columna ChiralPak AD (4,6 x 250 mm, 5 μm), usando una mezcla isocrática (por ejemplo, a una relación de 10/90) de eluyente A (EtOH, en presencia de dietilamina en una cantidad de, por ejemplo, un 0,1%) y de eluyente B (Hex), a ta, a un caudal de, por ejemplo, 0,8 ml/min.

25 Procedimientos generales:

Procedimiento A: Reducción LAH de ésteres:

A una solución de éster (1 mmol) en THF (15 ml), enfriado a -10 °C, se le añade en una porción LAH (3,5 equiv.). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 0,5 h, después a 0 °C/ta hasta la finalización de la reacción (1-3 h). Se añade cuidadosamente agua (0,4 ml) seguido de NaOH 2 M (0,8 ml) y agua (0,4 ml). Después de agitar durante
30 5 min, se añade Na_2SO_4 (1 g) y la mezcla se agita durante 15 min. Los sólidos se retiran por filtración y se lavan abundantemente con AE. El filtrado se concentra a presión reducida.

Procedimiento B: Desprotección Boc:

La amina Boc-prottegida (1 mmol) se disuelve en DCM (5 ml) y se trata con Et_3SiH (opcional; 0,2 ml, 1,1 equiv.) y TFA (2 ml). La mezcla se agita a ta durante 1 h, se concentra al vacío y se recoge en DCM/ NH_4OH ac. La fase org.
35 se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida.

Procedimiento C: Alquilación de aminas con mesilatos:

Una solución de amina (1,0-2,3 mmol), mesilato (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calienta a 70 °C hasta la finalización de la reacción (1-5 días). Después de un periodo de refrigeración, se añaden agua y AE y las fases se separan. La fase ac. se extrae dos veces más con AE y las fases org. combinadas se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida. Después, el residuo se purifica por CC.

Procedimiento D: Alquilación de aminas con yoduros

Una solución de amina (1 mmol), yoduro (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calienta a 70 °C hasta la finalización de la reacción (1-3 días). Después de un periodo de refrigeración, se añaden agua y AE y las fases se separan. La fase ac. se extrae dos veces más con AE y las fases org. combinadas se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a presión reducida. Después, el residuo se purifica por CC.

Procedimiento E: Aminación reductora:

Una solución de amina (1 mmol) y aldehído (1 mmol) en DCE/MeOH (1-1 a 4-1, 10 ml) se trata con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2 mmol). La mezcla se agita a ta hasta la finalización de la reacción (1-4 h), se diluye con DCM y se trata con NH_4OH ac. Las fases se separan. La fase ac. se extrae dos veces más con DCM y las fases org. combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a presión reducida. Después, el residuo se purifica por CC.

Procedimiento F: Hidrogenación:

Una solución de sustrato insaturado (1 mmol) en MeOH (20 ml) y AcOH (opcional, 20 ml) se hidrogena sobre Pd al 10 %/C (200 mg) durante 20 h. El catalizador se retira por filtración, se lava con MeOH/DCM y se concentra. Se añaden agua y NH₄OH ac. al 28 % y la mezcla se extrae con 9:1 de DCM/MeOH. La fase org. se seca sobre MgSO₄, se concentra y se purifica por CC.

Procedimiento G: Protección Boc:

Se añaden Boc₂O (1,05 equiv.) y TEA (1,5 equiv.) a una solución de la amina correspondiente (1,0 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se agita a ta durante 1 h, se concentra a sequedad y se purifica por CC.

Procedimiento H: Formación de mesilato:

Se añaden TEA o DIPEA (2 equiv.) y MsCl (1,2 equiv.) a 0 °C a una solución del alcohol requerido (1 equiv.) en DCM o DCE. La reacción se agita 1 h a esta temperatura. En caso de que el mesilato resultante pueda someterse a ciclación para formar un sistema tricíclico, la mezcla de reacción se agita adicionalmente entre ta y 45 °C durante de 6 a 72 h. Después, se añade NaHCO₃ ac. sat. y la mezcla se extrae con DCM (3 x). Las fases org. combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, proporcionando el mesilato deseado que puede usarse tal cual en una etapa adicional.

Procedimiento I: Formación de oxazolidinona con CDI:

Una solución del aminoalcohol requerido (1 equiv.) en THF se trata con CDI (1,5 equiv.) y se calienta a 50 °C durante una noche. La mezcla se enfría a ta, se diluye con AE y se lava con agua. La fase org. se lava con HCl 0,5 M (opcionalmente) y agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se tritura con un disolvente org., se cristaliza en Hept/AE o se purifica por CC.

Procedimiento J: Desprotección de ésteres TBDMS:

Una solución de éter TBDMS (1 equiv.) en THF se trata con TBAF (solución 1 M en THF, 1,2 equiv.) a 0 °C. La solución se agita a 0 °C durante 6 h. La mezcla se reparte entre agua y AE y la fase ac. se extrae con AE (3 x). Las fases org. combinadas se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida. El residuo se tritura con un disolvente org. o se purifica por CC.

Procedimiento K: Formación de yoduro tipo Finkelstein:

Una suspensión del mesilato (1 equiv.) y NaI (3 equiv.) en 2-butanona se calienta a 85 °C entre 3 h y 3 días. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluye con éter/AE y se trata con Na₂S₂O₃ ac. al 10 %. Después de agitar durante 10 min, las fases se separan y la fase ac. se lava con AE. Las fases org. combinadas se lavan con agua (2 x), se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida. El residuo se tritura con un disolvente org.

Procedimiento L: Dihidroxilación asimétrica (Chem. Rev. (1994), 94, 2483):

Una mezcla de olefina (1 mmol) en t-BuOH/H₂O (1:1, 10 ml) a ta se trata con metilsulfonamida (1 equiv.) y AD-mix α o β (1,5 g). La mezcla se agita vigorosamente a ta hasta la finalización de la reacción, se añade Na₂S₂O₃ (1,5 g) y la mezcla se diluye con AE (30 ml). Las fases se separan y la fase ac. se extrae una vez más con AE. Las fases org. combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se purifica por CC.

Procedimiento M: Protección TBDMS:

Una solución de alcohol (1 equiv.) e imidazol (1,1 equiv.) en THF (10 ml/mmol) a 0 °C se trata gota a gota con una solución de TBDMSCl (1 equiv.) en THF. La mezcla se agita a ta hasta la conversión completa. La mezcla se diluye con AE, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por CC.

Procedimiento N: Reacción de Mitsunobu:

A una solución de alcohol (1 equiv.) y PPh₃ (1,1 equiv.) en THF (2 ml/mmol) enfriado a 0 °C, se le añadieron gota a gota DPPA (1,1 equiv.) y DIAD (1,2 equiv.) y la mezcla se calienta a ta durante 1 h y se agita a esta temperatura hasta la finalización de la reacción. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por CC.

Procedimiento N': Reacción de Mitsunobu con condiciones de Staudinger y protección Boc:

Después de realizar el procedimiento N con el alcohol (1 equiv.) como se ha descrito previamente, la azida se disuelve en THF/agua (9:1) y se trata con PPh₃ (1,2 equiv.) y la solución resultante se calienta a 50 °C hasta la conversión completa en la amina. La mezcla se enfría, se trata con Boc₂O (1,5 equiv.) y se agita a ta durante una noche. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo se purifica por CC, dando la amina Boc-prottegida.

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

A una solución de 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-quinolina (20,0 g, 74 mmol; preparada como en el documento WO 2007/081597) en DMF (530 ml) se le añadió KCN (22,1 g, 339 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla se concentró, se añadieron agua y AE y la fase ac. se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (16,13 g, rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 217,4 [M+H⁺].

A.ii. Éster metílico del ácido (7-fluoro-2-metoximetoxi-quinolin-8-il)-acético:

A una solución del intermedio A.i (16,1 g, 75 mmol) en MeOH (270 ml) se le añadió TMSCl (32 ml, 3,38 equiv.) y la solución se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre AE y agua. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con NaOH 2 M, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por CC (DCM), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (8,13 g, rendimiento del 44 %).

EM (IEN, m/z): 250,2 [M+H⁺].

A.iii. Éster metílico del ácido rac-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-(7-fluoro-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico:

A una solución de LiHMDS (31,3 ml, 1 M en THF) en THF (40 ml) se le añadió a -78 °C una solución del intermedio A.ii (6,50 g, 26 mmol) en THF (50 ml) durante 10 min. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de N-(bromometil)ftalimida en THF (50 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después a ta durante una noche. La solución resultante se inactivó con HCl 1 N (260 ml) y se extrajo con DCM. Las fases org. combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por CC (1:1 de Hept/AE). El sólido resultante se trituró con AE, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (2,42 g, rendimiento del 23 %).

EM (IEN, m/z): 409,3 [M+H⁺].

A.iv. Éster metílico del ácido rac-3-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico:

A una suspensión del intermedio A.iii (2,40 g, 5,88 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadió gota a gota hidrazina monohidrato (1,43 ml, 5 equiv.) a ta. La mezcla se agitó durante 2 h a ta y después se concentró. El residuo se recogió en AE y ácido cítrico al 10 % y las fases se separaron. La fase ac. se trató otra vez con AE. La fase ac. se basificó con NH₄OH y se extrajo dos veces con DCM. Las fases con DCM combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,62 g, rendimiento del 99 %).

EM (IEN, m/z): 279,4 [M+H⁺].

A.v. Éster metílico del ácido rac-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico:

Partiendo del intermedio A.iv (1,62 g, 5,82 mmol) y usando el procedimiento G, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (1,87 g, rendimiento del 85 %).

EM (IEN, m/z): 379,2 [M+H⁺].

A.vi. Éster terc-butílico del ácido rac-[2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-3-hidroxi-propil]-carbámico:

Partiendo del intermedio A.v y usando el procedimiento A, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (1,69 g, rendimiento del 98 %).

EM (IEN, m/z): 351,3 [M+H⁺].

A.vii. Éster terc-butílico del ácido rac-(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-ilmetil)-carbámico:

Partiendo del intermedio A.vi (1,68 g, 4,8 mmol) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (1,56 g, rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 319,3 [M+H⁺].

A.viii. rac-1-aminometil-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio A.vii y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja pálido (1,08 g, cuant.).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,66 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 12,9, 9,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 12,9, 4,7 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 219,2 [M+H⁺].

Preparación B: *rac*-1-(2-amino-etil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:*B.i. Éster metílico del ácido *rac*-3-ciano-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico:*

Se añadió LiHMDS (18,4 ml, 1,1 equiv., 1 M en THF) a -78 °C en 15 min a una solución del intermedio A.ii (4,17 g, 16,7 mmol) en THF (40 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió bromoacetonitrilo (3,0 g, 1,5 equiv.) en 20 min y la agitación continuó a -78 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por CC (2:1 de Hept/AE a 1:1), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillo (3,96 g, rendimiento del 82 %).
EM (IEN, m/z): 289,4 [M+H⁺].

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

A una solución de AlCl₃ (4,0 g, 30 mmol) en éter (150 ml) se le añadió gota a gota LAH (30 ml, 1 M en THF) en 10 min a -78 °C. Después de agitar durante 15 min, se añadió una suspensión del intermedio B.i (3,94 g, 13,7 mmol) en éter (120 ml) en 15 min. Después, la suspensión se agitó a ta durante 4 h, se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na₂SO₄ ac. sat. La mezcla se basificó con NH₄OH y se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (3,86 g, cuant.) que se usó tal cual en la siguiente etapa.
EM (IEN, m/z): 265,4 [M+H⁺].

*B.iii. Éster terc-butílico del ácido *rac*-[3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-4-hidroxi-butil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio B.ii (3,85 g, 14,57 mmol) y usando el procedimiento G, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,69 g, rendimiento del 51 %).
EM (IEN, m/z): 365,1 [M+H⁺].

*B.iv. Éster terc-butílico del ácido *rac*-[2-(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-etil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio B.iii (2,68 g, 7,4 mmol) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja pálido (2,67 g, cuant.) que se usó tal cual en la siguiente etapa.
EM (IEN, m/z): 333,1 [M+H⁺].

*B.v. *rac*-1-(2-amino-etil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona*

Partiendo del intermedio B.iv y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo después de CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH) en forma de un sólido de color naranja pálido (1,34 g, rendimiento del 72 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 12,8, 9,3 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,24 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 233,5 [M+H⁺].

Preparación C: *rac*-1-amino-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:*C.i. Éster metílico del ácido *rac*-bromo-(7-fluoro-2-metoxi-8-il)-acético:*

Se añadieron NBS (1,6 g) y AIBN (0,1 g) a una mezcla del intermedio A.ii (1,50 g, 6,0 mmol) en trifluorotolueno (30 ml). La mezcla se calentó a 80 °C bajo un haz de lámpara solar durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en AE y se lavó dos veces con tiosulfato sódico al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con Hept/AE, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (1,42 g, rendimiento del 72 %).
EM (IEN, m/z): 328,2 [M+H⁺].

*C.ii. Éster metílico del ácido *rac*-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acético:*

A una solución del intermedio C.i (1,31 g, 4,0 mmol) en DMF seca (25 ml) se le añadió ftalimida potásica (1,24 g, 6,6 mmol) en una atmósfera de Ar. La solución resultante se agitó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se cristalizó en Hept/AE, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (1,04 g, rendimiento del 66 %).
EM (IEN, m/z): 395,1 [M+H⁺].

*C.iii. Éster metílico del ácido *rac*-amino-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acético:*

A una solución del intermedio C.ii (714 mg, 1,81 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió gota a gota hidrazina monohidrato (0,9 ml, 10 equiv.) a ta. La mezcla se agitó durante 3 h a ta, después de lo cual se había formado un precipitado, que se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se repartió entre AE y ácido cítrico al 10 %. La fase ac. se lavó una vez más con AE y después se basificó usando NH₄OH. La fase ac. se extrajo

con DCM y la fase org. se concentró a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (398 mg, rendimiento del 83 %).
EM (IEN, m/z): 265,5 [M+H⁺].

C.iv. Éster metílico del ácido rac-terc-butoxicarbonilamino-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acético:

- 5 Partiendo del intermedio C.iii (380 mg, 1,44 mmol) y usando el procedimiento G, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (560 mg, rendimiento del 100 %).
EM (IEN, m/z): 365,0 [M+H⁺].

C.v. Éster terc-butílico del ácido rac-[1-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico:

- 10 Partiendo del intermedio C.iv y usando el procedimiento A, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (473 mg, rendimiento del 92 %).
EM (IEN, m/z): 337,3 [M+H⁺].

C.vi. Éster terc-butílico del ácido rac-(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

- 15 Se añadieron TEA (0,4 ml, 2 equiv.) y MsCl (0,13 ml, 1,2 equiv.) a 0 °C a una solución del intermedio C.v. (470 mg, 1,40 mmol) en DCM (10 ml). La reacción continuó durante 20 min a esta temperatura. Se añadieron bicarbonato sódico y DCM. Las dos fases se decantaron y la fase ac. se extrajo una vez más con DCM. Las fases org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución del mesilato en bruto en tolueno (20 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadieron agua y AE y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo una vez más con AE y las fases org. combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y se concentraron. El residuo se trituró con éter/AE, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (193 mg, rendimiento del 45 %).
20 EM (IEN, m/z): 305,0 [M+H⁺].

C.vii. rac-1-amino-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

- 25 Partiendo del intermedio C.vi y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (128 mg, rendimiento del 100 %).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 9,7, 8,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 12,9, 8,8 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 2H).
EM (IEN, m/z): 205,1 [M+H⁺].

Preparación D: (R)-4-amino-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

- 30 *D.i. (R)-2-azido-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol y (S)-2-azido-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:*

- Una mezcla de (S)-2-metoxi-8-oxiranil-[1,5]naftiridina (4 g, 20 mmol; preparada como en el documento WO 2006/002047), NH₄Cl (2,7 g, 2,5 equiv.) y NaN₃ (3,2 g, 2,5 equiv.) en MeOH (100 ml) y agua (2 ml) se calentó a 65 °C durante 4 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en AE y se lavó con sat. NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (1:1 de Hept/AE, 1:2, AE), dando una
35 mezcla 3:2 de regioisómeros (5 g, rendimiento del 100 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

D.ii. Éster terc-butílico del ácido [(R)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:

- 40 Una solución del intermedio D.i (mezcla de isómeros, 5 g, 20,7 mmol) en 1:1 de THF/MeOH (200 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (10 %, 2,2 g) y 1 bar de H₂ durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (150 ml) y se añadió Boc₂O (6,8 g, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró al vacío y se purificó por CC (2:1 de AE/Hept, AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el isómero deseado más polar en forma de una espuma incolora (2,8 g, rendimiento del 43 %).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,64 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 10,8, 7,0 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

D.iii. Éster terc-butílico del ácido ((R)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-il)-carbámico:

- 45 Partiendo del intermedio D.ii (2,8 g, 8,8 mmol) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,2 g, rendimiento del 47 %) después de CC (AE, 9:1 de AE/MeOH) y cristalización en éter/AE.
EM (IEN, m/z): 288,4 [M+H⁺].

D.iv. (R)-4-amino-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1,de]naftiridin-7-ona:

- 50 Una solución del intermedio D.iii (1 g, 3,48 mmol) en dioxano se trató con HCl 4 N en dioxano (4 ml). La suspensión de color beige se agitó a ta durante una noche, se filtró, se lavó con éter y se secó, dando el diclorhidrato (475 mg, rendimiento del 52 %). La base libre se generó con el uso de resina de intercambio iónico (Dowex 50), eluyendo con

amoniaco metanólico, dando un sólido de color beige (0,3 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,55 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 4,7, 0,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 5,12 (ddd, J = 8,8, 4,1, 0,9 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 4,05 (m, 3H).

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

5 *E.i. Éster dietílico del ácido 2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-malónico:*

Se añadió malonato de dietilo (12,4 ml, 81,7 mmol) a una suspensión de NaH (3,0 g, 47,9 mmol, 60 % en aceite mineral) en dioxano (35 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 min y después se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, se añadieron CuBr (1,4 g, 9,6 mmol) y 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (7,0 g, 27,2 mmol, preparada de acuerdo con el documento WO 2007/122258). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h.

10 Después de enfriar a ta, se añadió NaHSO₄ al 10 % (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a ta. Las dos fases se decantaron y la fase ac. se extrajo tres veces con AE (3 x 150 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por CC (3:1 de Hept-AE y después 1:1), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (8,22 g, rendimiento del 90 %).

15 EM (IEN, m/z): 337,3 [M+H⁺].

E.ii. Éster etílico del ácido (3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acético:

Se añadieron agua (0,53 ml, 1,2 equiv.) y LiCl (2,07 g, 2 equiv.) a una solución del intermedio E.i (8,22 g, 24,4 mmol) en DMSO (170 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h y se añadieron 2,34 g más de LiCl. La mezcla se calentó adicionalmente a 110 °C durante 16 h. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida (temperatura del baño = 70 °C, p = 0,5 mbar). El residuo se repartió entre 10 % NaHSO₄ (200 ml) y éter (200 ml). La fase ac. se extrajo con éter (2 x 200 ml). Las fases org. combinadas se filtraron a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró a sequedad, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (5,62 g, rendimiento del 87 %).

20 EM (IEN, m/z): 265,3 [M+H⁺].

25 *E.iii. Éster etílico del ácido *rac*-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:*

A una solución de LiHMDS (4,54 ml, 1 M en THF) en THF (11 ml) se le añadió a -78 °C una solución del intermedio E.ii (1,0 g, 3,78 mmol) en THF (3 ml) durante 10 min. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de *N*-(bromometil)ftalimida (1,09 g, 1,2 equiv.) en THF (4 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después a ta durante una noche. La solución resultante se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con DCM. Las fases org. combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por CC (1:1 de Hept/AE), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,361 g, rendimiento del 43 %).

30 EM (IEN, m/z): 424,4 [M+H⁺].

35 *E.iv. Éster etílico del ácido *rac*-3-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:*

A una suspensión del intermedio E.iii (368 mg, 0,87 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió gota a gota hidrazina monohidrato (0,21 ml, 5 equiv.) a ta. La mezcla se agitó durante 2 h a ta y después se concentró. El residuo se recogió en AE y ácido cítrico al 10 % y las fases se separaron. La fase ac. se trató otra vez con AE. La fase ac. se basificó con NH₄OH y se extrajo dos veces con DCM. Las fases con DCM combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (0,21 g, rendimiento del 82 %).

40 EM (IEN, m/z): 203,0 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio E.iv (0,21 g, 0,72 mmol) y usando el procedimiento G, el intermedio del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo pálido (0,23 g, rendimiento del 83 %).

45 EM (IEN, m/z): 394,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio E.v (0,225 g, 0,57 mmol) y usando el procedimiento A, el intermedio del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (0,20 g, rendimiento del 100 %).

50 EM (IEN, m/z): 202,2 [M+H⁺].

*E.vii. Éster terc-butílico del ácido *rac*-(3-fluoro-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil)-carbámico:*

Partiendo del intermedio E.vi (0,20 g, 0,57 mmol) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,204 g, cuant.) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

EM (IEN, m/z): 320,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio E.vii y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (17 mg, rendimiento del 13 %).

5 EM (IEN, m/z): 220,3 [M+H⁺].

Preparación F: rac-4-(2-amino-etil)-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

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

10 Se añadió LiHMDS (4,2 ml, 1,1 equiv., 1 M en THF) a -78 °C en 15 min a una solución del intermedio E.ii (1,5 g, 5,68 mmol) en THF (15 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. Después, se añadió bromoacetronitrilo (1,02 g, 1,5 equiv.) en 20 min y la agitación continuó a -78 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por CC (1:1 de Hept/AE), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (1,30 g, rendimiento del 76 %).

EM (IEN, m/z): 304,2 [M+H⁺].

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

A una solución de AlCl₃ (1,3 g, 9,9 mmol) en éter (60 ml) se le añadió gota a gota LAH (9,9 ml, 1 M en THF) en 10 min a -78 °C. Después de agitar durante 15 min, se añadió una suspensión del intermedio F.i (1,36 g, 4,50 mmol) en éter (50 ml) en 15 min. Después, la suspensión se agitó durante 1 h a -78 °C y durante 1 h a -30 °C. Después, la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C, se inactivó con Na₂SO₄ ac. sat. La mezcla se basificó con NH₄OH y se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (0,30 g, rendimiento del 25 %).

EM (IEN, m/z): 266,3 [M+H⁺].

F.iii. Éster terc-butílico del ácido rac-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-4-hidroxi-butil]-carbámico:

25 Partiendo del intermedio F.ii (424 mg, 1,60 mmol) y usando el procedimiento G, el intermedio del título se obtuvo as a un sólido de color amarillo (360 mg, rendimiento del 62 %).

EM (IEN, m/z): 366,2 [M+H⁺].

F.iv. Éster terc-butílico del ácido rac-[2-(3-fluoro-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:

30 Partiendo del intermedio F.iii (360 mg, 0,99 mmol) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (360 mg, cuant.) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

EM (IEN, m/z): 334,1 [M+H⁺].

F.v. rac-4-(2-amino-etil)-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

35 Partiendo del intermedio F.iv y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo después de CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH) en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, rendimiento del 49 %).

EM (IEN, m/z): 234,3 [M+H⁺].

Preparación G: rac-6-amino-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

G.i. rac-2-azido-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

40 Una mezcla de 2-metoxi-8-oxiranil-quinoxalina (4,7 g, 23 mmol; preparada como en el documento WO 2004/002490), NH₄Cl (2,2 g, 1,8 equiv.) y NaN₃ (3,8 g, 2,5 equiv.) en MeOH (60 ml) se calentó a 65 °C durante 5 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en AE y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (1:1 de Hept/AE), dando el intermedio deseado en forma de un sólido de color beige (4,4 g, rendimiento del 77 %).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,52 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 5,90 (dd, J = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,01 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H).

G.ii. Éster terc-butílico del ácido rac-[2-hidroxi-1-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-carbámico:

50 Una solución del intermedio G.i (4,48 g, 18,2 mmol) en THF (100 ml) y agua (3,2 ml) se trató con PPh₃ (5,3 g, 1,1 equiv.) y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad y se disolvió de nuevo en éter/AE. La fase org. se extrajo dos veces con HCl 1 M. La fase orgánica se descartó y la fase acuosa se basificó con NaOH 6 N, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (150 ml) y se trató con Boc₂O (4,8 g, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró al vacío y se purificó por CC (2:1 de

AE/Hept, AE), dando el intermedio deseado en forma de una espuma incolora (4,9 g, rendimiento del 84 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,60 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,64 (td, J = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 1,35 (s, 11H).

G.iii. Éster terc-butilico del ácido rac-(3-oxo-5,6-dihidro-3H-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-6-il)-carbámico:

- 5 Partiendo del intermedio G.ii (4,47 g, 14 mmol) y siguiendo el procedimiento H, la mezcla de reacción se calentó a reflujo en DCE (100 ml) durante 3 días. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se cristalizó en éter/AE, dando una mezcla del intermedio deseado y la oxazolidinona correspondiente en forma de un sólido de color blanquecino (2,2 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional o caracterización.

- 10 *G.iv. rac-6-amino-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:*

Una solución del intermedio G.iii (2,17 g, 3,8 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TFA (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró al vacío y se repartió entre DCM y agua. La fase org. que contiene impurezas se descartó y la fase ac. se basificó con NH₄OH y se extrajo varias veces con DCM/MeOH 9:1. Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, dando el compuesto deseado en forma de un sólido de color naranja (0,36 g, rendimiento del 51 %).

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, 7,3 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 13,2, 8,5 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H).

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

- 20 *H.i. terc-butil-dimetil-[(R)-2-oxiranil-etoxi]-silano y (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butano-1,2-diol:*

Los intermedios del título se prepararon de forma análoga a Kishi y col., Org. Lett. (2005), 7, 3997, (intermedio S2-3) a través de la resolución cinética hidrolítica de (RS)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (preparado de acuerdo con J. Org. Chem. (2008), 73, 1093). Dos compuestos se aislaron después de CC (2:1 de Hept/AE).

- 25 Primer compuesto de elución: terc-butil-dimetil-[(R)-2-oxiranil-etoxi]-silano (aceite incoloro, 25,3 g, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (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). Segundo compuesto de elución: (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butano-1,2-diol (aceite incoloro, 24,9 g, rendimiento del 43 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,89 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,42 (s a, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

H.ii. (S)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-butil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:

- 30 A una solución de (2S)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butano-1,2-diol (23,9 g, 108 mmol, segundo compuesto de elución en H.i y DMAP (2,65 g, 0,2 equiv.) en DCM (80 ml) enfriado a 0 °C se le añadieron TEA (43,8 ml, 2,9 equiv.) y una solución de pTsCl (20,7 g, 1,1 equiv.) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 h, se vertió en NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (2:1 de Hept/AE), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (31,3 g, rendimiento del 77 %).
- 35 RMN 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).

H.iii. (2S)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano:

- 40 Se añadió NaOH 2 M (35 ml) a una solución del intermedio H.ii (31,1 g, 83,1 mmol) en THF (350 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a ta durante 3 h. La mezcla se recogió en NaOH 1 M (200 ml) y se extrajo con TBME (2 x). Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El aceite resultante se purificó por destilación de Kugelrohr (aprox. 70 °C a 0,1 mbar), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (14,7 g, rendimiento del 87 %).
- 45 RMN ¹H (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).

H.iv. 6-[(S)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-butilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (5,03 g, 30,6 mmol; comercial) y el intermedio H.iii (6,2 g, 1 equiv.) en EtOH/H₂O (9:1; 180 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina de partida residual pudo eliminarse mediante la adición de Et₂O/MeO seguido de filtración. El filtrado que contenía el producto se concentró a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (9,45 g, rendimiento del 84 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.
- 50 EM (IEN, m/z): 367,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio H.iv (9,4 g, 25,6 mmol), y usando el procedimiento I, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (2,40 g, rendimiento del 24 %) después de CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH).

5 EM (IEN, m/z): 393,4 [M+H⁺].

H.vi. 6-[(8)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Partiendo del intermedio H.v (2,40 g, 6,11 mmol) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,82 g, rendimiento del 48 %) después de la trituración con Et₂O/AE.

EM (IEN, m/z): 279,5 [M+H⁺].

10 *H.vii. 2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:*

Partiendo del intermedio H.vi (0,82 g, 2,95 mmol) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,61 g, rendimiento del 58 %).

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

15 EM (IEN, m/z): 357,3 [M+H⁺].

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

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

20 Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (comercial; 6,49 g, 39,5 mmol) y *terc*-butil-dimetil-[(R)-2-oxiranil-etoxi]-silano (primer compuesto de elución en la etapa H.i; 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 de partida residual pudo eliminarse mediante la adición de Et₂O/MeO seguido de filtración. El filtrado que contenía el producto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (5,82 g, rendimiento del 40 %).

25 EM (IEN, m/z): 367,3 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio I.i (5,8 g, 15,8 mmol) y usando el procedimiento I, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (2,7 g, rendimiento del 43 %) después de la trituración con Et₂O/AE/MeOH.

EM (IEN, m/z): 393,5 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio I.ii (2,70 g, 6,88 mmol) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,25 g, rendimiento del 65 %) después de la trituración con Et₂O/MeOH.

EM (IEN, m/z): 279,5 [M+H⁺].

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

35 Partiendo del intermedio I.iii (2,1 g, 7,55 mmol) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,16 g, rendimiento del 43 %).

EM (IEN, m/z): 357,2 [M+H⁺].

Preparación J: 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

40 *J.i. 6-[(R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-2-hidroxi-butilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (10,68 g, 59,3 mmol; comercial) y *terc*-butil-dimetil-[(R)-2-oxiranil-etoxi]-silano (primer compuesto de elución en la etapa H.i.; 12,0 g, 59,3 mmol) en EtOH/H₂O (9:1; 320 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina de partida residual pudo eliminarse mediante la adición de Et₂O/MeO seguido de filtración. El filtrado que contenía el producto se concentró a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (18,8 g, rendimiento del 83 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

45 EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio J.i (23,5 g, 49,1 mmol) y usando el procedimiento I, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (8,4 g, rendimiento del 42 %) después de CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH).

50

EM (IEN, m/z): 409,3 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio J.ii (8,4 g, 20,6 mmol) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (4,79 g, rendimiento del 79 %) después de la trituración con Et₂O/AE.

5 EM (IEN, m/z): 295,5 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio J.iii (4,7 g, 16,0 mmol) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (5,80 g, rendimiento del 98 %) después de CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH).

10 EM (IEN, m/z): 373,4 [M+H⁺].

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

K.i. 6-[(S)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-butilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (8,0 g, 44,5 mmol; comercial) y el intermedio H.iii (9,0 g, 1 equiv.) en 9-1 de EtOH/H₂O (250 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina de partida residual pudo eliminarse mediante la adición de Et₂O/MeOH seguido de filtración. El filtrado que contenía el producto se concentró a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (14,58 g, rendimiento del 86 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

15 EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio K.i (14,5 g, 37,9 mmol) y usando el procedimiento I, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (5,56 g, rendimiento del 36 %) después de CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH).

20 EM (IEN, m/z): 409,3 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio K.ii (5,50 g, 13,6 mmol) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (3,08 g, rendimiento del 77 %) después de la trituración con Et₂O/AE.

25 EM (IEN, m/z): 295,5 [M+H⁺].

K.iv. 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benz[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo del intermedio K.iii (3,0 g, 10,2 mmol) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (3,64 g, rendimiento del 96 %) después de la trituración con éter.

30 EM (IEN, m/z): 373,4 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio K.iv (2,5 g, 6,7 mmol) y usando el procedimiento K, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente naranja (2,11 g, rendimiento del 78 %) después de la trituración con Et₂O/AE.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,55 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,10 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 405,1 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio J.iv (3,5 g, 9,4 mmol) y usando el procedimiento K, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (3,52 g, rendimiento del 93 %) después de la trituración con Et₂O/AE.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,55 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,10 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 405,0 [M+H⁺].

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

45

M.i. (RS)-6-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-butilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (3,56 g, 19,8 mmol; comercial) y (RS)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.* (2008), **73**, 1093; 4,0 g, 19,8 mmol) en EtOH/H₂O (9:1; 140 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó

por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (2,20 g, rendimiento del 29 %).
EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H⁺].

M.ii. (RS)-6-{5-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 5 Partiendo del intermedio M.i (2,20 g, 5,75 mmol) y usando el procedimiento I, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja pálido (1,53 g, rendimiento del 65 %) después de CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH).
EM (IEN, m/z): 409,4 [M+H⁺].

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

- 10 Partiendo del intermedio M.ii (1,50 g, 3,67 mmol) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,73 g, rendimiento del 68 %) después de la trituración con Et₂O/AE.
EM (IEN, m/z): 295,1 [M+H⁺].

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

- 15 Partiendo del intermedio M.iii (0,70 g, 2,38 mmol) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,80 g, rendimiento del 90 %) después de CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH).
EM (IEN, m/z): 373,1 [M+H⁺].

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

N.i. 6-((S)-3-cloro-2-hidroxipropilamino)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 20 Una suspensión de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (18,0 g, 100 mmol; comercial) y Ca(OTf)₂ (0,5 equiv.) en MeCN (800 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. Se añadió (S)-epiclorhidrina (18,5 g, 200 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 72 h y a 45 °C durante 24 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. Después del tratamiento acuoso y la extracción con AE, el intermedio del título cristalizó en AE, proporcionando un sólido de color beige (17,38 g, rendimiento del 64 %).
25 EM (IEN, m/z): 273,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio N.i (39,3 g, 144 mmol.) y usando el procedimiento I, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (34,2 g, rendimiento del 79 %) después de CC (2:1 de AE/Hept, AE).
EM (IEN, m/z): 299,1 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio N.ii (14,0 g, 46,9 mmol) y usando el procedimiento K, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (15,0 g, rendimiento del 82 %).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,56 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,14 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,31 (s, 2H).

- 35 EM (IEN, m/z): 391,4 [M+H⁺].

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

O.i. 6-((R)-3-cloro-2-hidroxipropilamino)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 40 Una solución de 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (18,39 g, 102 mmol; comercial) y (R)-epiclorhidrina (8,0 ml, 1 equiv.) en EtOH/H₂O (9:1; 450 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. La anilina de partida residual pudo eliminarse mediante la adición de Et₂O/AE seguido de filtración. El filtrado que contenía el producto se concentró a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (22,52 g, rendimiento del 81 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.
EM (IEN, m/z): 273,2 [M+H⁺].

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

- 45 Partiendo del intermedio O.i (22,0 g, 81,0 mmol) y usando el procedimiento I, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (8,79 g, rendimiento del 36 %) después de la trituración con DCM/MeOH.
EM (IEN, m/z): 299,1 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio O.ii (8,75 g, 29 mmol) y usando el procedimiento K, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (9,27 g, rendimiento del 81 %) después de la trituración con Et₂O/AE.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,56 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,14 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,31 (s, 2H).

EM (IEN, m/z): 390,9 [M+H⁺].

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

Una solución de éster bencílico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (13,0 g, 45,6 mmol) en THF (220 ml) se enfrió a -78 °C antes de la adición gota a gota de *n*-BuLi (29,5 ml de una solución 2,3 M en Hex, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se calentó a -15 °C y se trató gota a gota con butirato de (S)-glicidilo (7,37 g, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió Cs₂CO₃ (punta de una espátula) y la mezcla se calentó a 40 °C hasta la conversión completa. La mezcla se diluyó con AE y se lavó con NH₄Cl ac. sat y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (2:1 de Hex/EA, 1:1), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color gris (7,04 g, rendimiento del 62 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 5,8 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).

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

Partiendo del intermedio P.i (7,0 g, 27,9 mmol) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (9,0 g, rendimiento del 98 %).

EM (IEN, m/z): 330,3 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio P.ii (9,0 g, 27,3 mmol) y usando el procedimiento K, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (6,91 g, rendimiento del 70 %) después de la trituración con Et₂O/AE.

RMN ¹H (CDCl₃) 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 (IEN, m/z): 362,2 [M+H⁺].

Preparación Q: (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:*Q.i. 6-[(S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-propilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

Se añadió LiClO₄ (7,20 g, 3 equiv.) a una solución de terc-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano (comercial; 4,25 g, 22,6 mmol) en MeCN (70 ml). Después, se añadió 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (comercial; 3,70 g, 1 equiv.) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1000/25/2 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de una espuma de color pardo pálido (5,25 g, rendimiento del 66 %).

EM (IEN, m/z): 353,3 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio Q.i (10,24 g, 29 mmol) y usando el procedimiento 1, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,30 g, rendimiento del 57 %) después de la trituración con éter.

EM (IEN, m/z): 379,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio Q.ii (6,30 g, 16,6 mmol) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (3,49 g, rendimiento del 79 %) después de la trituración con AE.

EM (IEN, m/z): 265,5 [M+H⁺].

Q.iv. (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

Una suspensión del intermedio Q.iii (4,93 g, 18,7 mmol) en DCM anhidro (110 ml) se trató con DIPEA (12,0 ml, 3,75 equiv.) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Ms₂O (4,88 g, 1,5 equiv.) se añadió en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió agua y la agitación continuó durante 15 min a ta. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y DCM. El sólido obtenido de este modo se trituró con DCM/MeOH/NH₄OH (1000:25:2), dando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (3,785 g, rendimiento del 60 %).

RMN ^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 (IEN, m/z): 343,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación R: (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-yodometil-oxazolidin-2-ona:

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

Una mezcla de 3-fluoro-4-metil-anilina (comercial; 1,25 g, 10 mmol), NaHCO_3 ac. sat. (10 ml) y acetona (10 ml) se trató gota a gota con cloroformato de bencilo (1,70 g, 1,41 ml, 1 equiv.). Después de que el desprendimiento de CO_2 se detuviera, la mezcla se repartió entre AE y NaHCO_3 ac. sat., la fase org. se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El carbamato de bencilo resultante se disolvió en THF (50 ml) y se enfrió en una atmósfera de argón a -78°C . Se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en Hex, 6,45 ml, 1,1 equiv.), y la solución resultante se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después, la reacción se dejó calentar a -15°C a la que se le añadió gota a gota butirato de (S)-glicidilo (1,69 ml, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió una punta de una espátula de Cs_2CO_3 , y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadieron NH_4Cl y AE y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo una vez más con AE y los extractos org. combinados se lavaron varias veces con NH_4Cl ac. sat., después con salmuera, se secaron Na_2SO_4 y se concentraron. El sólido de color naranja obtenido se trituró con AE, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,18 g, rendimiento del 53 %).
EM (IEN, m/z): 226,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

R.ii. (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo del intermedio R.i (4,70 g, 20,9 mmol) y siguiendo el procedimiento H el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (6,37 g, rendimiento del 100 %) después de la trituración en éter.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,36 (dd, J = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,13 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,25 (d, J = 1,8 Hz, 3H).
EM (IEN, m/z): 330,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

25 Partiendo del intermedio R.ii (6,30 g, 20,8 mmol) y usando el procedimiento K, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente rosa (6,3 g, rendimiento del 91 %) después de la trituración con $\text{Et}_2\text{O/AE}$.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,36 (dd, J = 12,0, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,35 (dd, J = 10,3, 8,2 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 1,8 Hz, 3H).
EM (IEN, m/z): 335,8 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

30 **Preparación S: (RS)-2-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:**

S.i. (RS)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(3-fluoruro-4-metil-fenilamino)-butan-2-ol:

A una solución de (RS)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-etoxi)-silano (4,4 g, 200 mmol; preparada como en *J. Org. Chem.* (2008), 73, 1093) en MeCN (60 ml) se le añadió LiClO_4 (6,31 g, 3 equiv.). Se añadió 3-fluoro-4-metil-anilina (comercial; 2,28 g, 0,92 equiv.) y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1000:25:2 de DCM/MeOH/ NH_4OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (5,56 g, rendimiento del 86 %).
EM (IEN, m/z): 328,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

S.ii. (RS)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-oxazolidin-2-ona:

40 Partiendo del intermedio S.i (2,50 g, 7,63 mmol) y usando el procedimiento 1, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,22 g, rendimiento del 45 %) después de la trituración con éter/AE.
EM (IEN, m/z): 354,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

S.iii. (RS)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-(2-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona:

45 Partiendo del intermedio S.ii (1,20 g, 3,40 mmol) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (0,478 g, rendimiento del 59 %) después de la trituración con $\text{Et}_2\text{O/AE/DCM}$.
EM (IEN, m/z): 240,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

S.iv. (RS)-2-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

50 Partiendo del intermedio S.iii (470 mg, 2,0 mmol) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,60 g, rendimiento del 96 %) después de CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/ NH_4OH).
EM (IEN, m/z): 318,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación T: 3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

T.i. 6-[(R)-5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-pentilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una mezcla de (R)-terc-butil-dimetil-(3-oxiranil-propoxi)-silano (13 g, 60 mmol; preparada de acuerdo con *Org. Lett.* (2005), 7, 3997) y 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (9,9 g) en EtOH/H₂O (9:1, 325 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1:1 de Hept/AE), dando el intermedio deseado en forma de un aceite de color pardo (8,9 g, rendimiento del 39 %).
EM (IEN, m/z): 318,2 [M+H⁺].

T.ii. 6-[(R)-5-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Partiendo del intermedio T.i (8,8 g, 23 mmol) y usando el procedimiento I, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (9,8 g, cuant.) después de la cristalización en Hept/AE.
EM (IEN, m/z): 407,6 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio T.ii (9,8 g, 24 mmol) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (5,0 g, rendimiento del 71 %) después de CC (AE, 9:1 de AE/MeOH) seguido de cristalización en éter/AE.
EM (IEN, m/z): 293,3 [M+H⁺].

T.iv. 3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

A una solución del intermedio T.iii (292 mg, 1 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 3 equiv.) en DCM (5 ml) a ta se le añadió gota a gota una solución del complejo de SO₃-piridina (318 mg, 2 equiv.) en DMSO (1 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase org. se lavó varias veces con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el aldehído deseado en forma de un sólido de color beige (260 mg, rendimiento del 90 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,71 (s, 1H) 9,68 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,52 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Preparación U: 3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

U.i. 6-[(R)-5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-pentilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una mezcla de (R)-terc-butil-dimetil-(3-oxiranil-propoxi)-silano (13 g, 60 mmol; preparada como en *Org. Lett.* (2005), 7, 3997) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (10,8 g) en EtOH/H₂O (9:1, 325 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1:1 de Hept/AE), dando el intermedio deseado en forma de un aceite de color pardo (6,8 g, rendimiento del 28 %).
EM (IEN, m/z): 397,1 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio U.i (6,7 g, 17 mmol) y usando el procedimiento 1, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (7,8 g, cuant.) después de la cristalización en Hept/AE.
EM (IEN, m/z): 423,4 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio U.ii (7,1 g, 16,8 mmol) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (3,1 g, rendimiento del 60 %) después de CC (AE, 9:1 de AE/MeOH).
EM (IEN, m/z): 309,1 [M+H⁺].

U.iv. 3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

A una solución del intermedio U.iii (500 mg, 1,6 mmol) y DIPEA (0,83 ml, 3 equiv.) en DCM (7 ml) a ta se le añadió gota a gota una solución de un complejo de SO₃-piridina (516 mg, 2 equiv.) en DMSO (1,7 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase org. se lavó varias veces con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el aldehído deseado después de la trituración con éter/AE en forma de un sólido de color beige (440 mg, rendimiento del 88 %).
EM (IEN, m/z): 307,5 [M+H⁺].

Preparación V: (R)-4-aminometil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

V.i. 2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propano-1,3-diol:

Una mezcla de 2-metoxi-8-metil-[1,5]naftiridina (2,90 g, 16,6 mmol; preparada de acuerdo con el documento WO 00/21948) y formaldehído (37 % en agua, 7,8 ml) se calentó a 100 °C durante 3 días y a 110 °C durante 2 días. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró, se recogió en MeOH y se concentró de nuevo. El residuo se purificó por CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (2,78 g, rendimiento del 71 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (m, 3H).

V.ii. (S)-3-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil éster del ácido acético:

Una solución 0,5 M del intermedio V.i (5,45 g, 23,3 mmol) en acetato de vinilo (60 ml) se trató con 3 Å de tamices moleculares en polvo (350 mg) y se agitó a ta durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lipasa de *Candida antarctica* (2,69 g, unida a resina acrílica) y la agitación continuó durante 4 h a ta. La mezcla se filtró; la torta de filtro se lavó con AE y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH, 1000:25:2), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (2,70 g, rendimiento del 42 %). Después el diacetato correspondiente (3,81 g, rendimiento del 51 %) se escindió posteriormente de nuevo en el diol y se usó de nuevo en forma de un sustrato.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 2,04 (s, 1H).

EM (IEN, m/z): 277,3 [M+H⁺].

Alternativa α:

V.iii. (S)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][5]naftiridin-4-ilmetil éster del ácido acético:

Se añadieron TEA (2,1 ml, 2 equiv.) y MsCl (0,70 ml, 1,2 equiv.) a 0 °C a una solución del intermedio V.ii (2,05 g, 7,41 mmol) en DCM (40 ml). La reacción se agitó durante 20 min a esta temperatura. Se añadió DCE (40 ml) y la solución se calentó lentamente a 60 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua y las dos fases se decantaron y la fase ac. se extrajo una vez más con DCM. Las fases org. combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se trituró con TBME, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color gris (1,40 g, rendimiento del 77 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,52 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 12,9, 9,4 Hz, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,06 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 245,2 [M+H⁺].

V.iv. (S)-4-hidroxi-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Se añadió K₂CO₃ (0,40 g, 0,5 equiv.) a una solución del intermedio V.iii (1,40 g, 5,73 mmol) enfriado a 0 °C y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH). El producto se trituró con AE/TBME, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color gris (0,98 g, rendimiento del 85 %).

EM (IEN, m/z): 203,0 [M+H⁺].

V.v. (S)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

Una solución del intermedio V.iv (0,33 g, 1,63 mmol) y TEA (0,57 ml, 2,5 equiv.) en DCM anhidro (15 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con MsCl (0,19 ml, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM y las fases se separaron. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de una goma incolora (0,40 g, rendimiento del 88 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN, m/z): 281,3 [M+H⁺].

V.vi. (R)-4-aminometil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][5]naftiridin-7-ona:

Una solución del intermedio V.v (0,35 g, 1,24 mmol) en DMF (12 ml) se trató con azida sódica (0,65 g, 8 equiv.) y se agitó a 50 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, dando un aceite de color amarillo (azida en bruto) que se recogió en THF (1,5 ml). Se añadieron PPh₃ (390 mg) y agua (0,13 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (30 mg, rendimiento del 12 %).

EM (IEN, m/z): 202,2 [M+H⁺].

Alternativa β:

V.ii. (R)-3-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil éster del ácido acético:

A una solución del intermedio V.ii (1,66 g) en DCM (50 ml) se le añadieron imidazol (1 equiv.) y TBDMSCI (1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadió otro equiv. de cada reactivo y la reacción se completó después de 15 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO_4 y se concentró, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (2,36 g, rendimiento del 100 %).

5 EM (IEN, m/z): 391,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

V.iii. (R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-1-ol:

Una suspensión del intermedio V.vii (2,36 g) y K_2CO_3 (3,34 g) en MeOH (50 ml) se agitó vigorosamente a ta durante 30 min. Se añadieron agua y DCM. Las dos fases se decantaron y la fase ac. se extrajo una vez más con DCM. Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (2,1 g, rendimiento del 100 %).

10 EM (IEN, m/z): 349,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

V.ix. 8-[(R)-2-azido-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-etil]-2-metoxi-[1,5]naftiridina:

Partiendo del intermedio V.viii (2,09 g) y siguiendo el procedimiento N, el intermedio del título se aisló en forma de un aceite incoloro (1,79 g, rendimiento del 80 %).

15 EM (IEN, m/z): 374,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

V.x. Éster terc-butilico del ácido [(R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-carbámico:

Partiendo del intermedio V.ix (1,79 g) y usando el procedimiento F y el procedimiento G, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color oscuro (2,14 g, rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 448,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

20 *V.xi. Éster terc-butilico del ácido [(R)-3-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio V.x (2,14 g) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (1,14 g, rendimiento del 72 %).

EM (IEN, m/z): 334,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

V.xii. Éster terc-butilico del ácido ((R)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil)-carbámico:

25 Partiendo del intermedio V.xi (1,14 g) y usando el procedimiento H seguido de calentamiento a 60 °C durante 2 h en DCE, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (0,91 g, rendimiento del 88 %).

EM (IEN, m/z): 302,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

V.xiii. (R)-4-aminometil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo del intermedio V.xi (0,91 g) y usando el procedimiento B, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,496 g, rendimiento del 82 %).

30 EM (IEN, m/z): 202,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación W: (RS)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

W.i. 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-1-ol:

35 Una solución del intermedio V.i (1,10 g) en THF (55 ml) se trató a 0 °C con imidazol (351 mg) y una solución de TBDMSCI (707 mg) en THF (10 ml). Después de agitar a ta durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con AE y se extrajo con agua y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO_4 y se purificó por CC (1,1 de Hept/AE a 0:1), proporcionando un aceite incoloro (570 mg; rendimiento del 35 %).

EM (IEN, m/z): 349,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

40 *W.ii. 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil éster del ácido metanosulfónico:*

Partiendo del intermedio W.i (1,4 g) y MsCl (0,374 ml) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,4 g, rendimiento del 81 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,05 (m, 5H), 2,90 (s, 3H), 0,87 (m, 12H), -0,02 (d, J = 8,5 Hz, 6H).

45 *W.iii. 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:*

Una solución del intermedio W.ii (1,4 g) en DCE (20 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por CC (AE a 9:1 de AE/MeOH), proporcionando un aceite incoloro (340 mg; rendimiento del 33 %).

EM (IEN, m/z): 317,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

W.iv. 4-hidroximetil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo del intermedio W.iii (330 mg) y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (90 mg, rendimiento del 43 %).

EM (IEN, m/z): 203,2 [M+H⁺].

5 *W.v. (RS)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:*

Partiendo del intermedio W.iv (90 mg) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, rendimiento del 72 %).

Datos analíticos idénticos al enantiómero (S) (intermedio V.v).

Preparación X: rac-1-amino-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:10 *X.i. 2-azido-2-(2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol:*

Una solución de 2-metoxi-8-(2-oxiranil)-quinolina (900 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2006/046552) en dioxano/agua (5:1; 60 ml) se hizo reaccionar con NaN₃ a 90 °C durante 5 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (2:1 de Hex/AE a 1:1), proporcionando un aceite de color amarillo (480 mg; rendimiento del 44 %).

15 EM (IEN, m/z): 245,0 [M+H⁺].

X.ii. rac-2-amino-2-(2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol:

Partiendo del intermedio X.i (470 mg) y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (450 mg; rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 219,1 [M+H⁺].

20 *X.iii. Éster terc-butílico del ácido rac-[2-hidroxi-1-(2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio X.ii (430 mg) y usando el procedimiento G, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (720 mg; cuant.)

EM (IEN, m/z): 319,1 [M+H⁺].

X.iv. rac-2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-metoxi-quinolin-8-il)-etil éster del ácido metanosulfónico:

25 Partiendo del intermedio X.iii (700 mg) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (900 mg, cuant.).

EM (IEN, m/z): 397,0 [M+H⁺].

X.v. Éster terc-butílico del ácido rac-(4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

30 Una solución del intermedio X.iv (850 mg) en DCE (10 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color pardo (780 mg; cuant.) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

EM (IEN, m/z): 287,1 [M+H⁺].

X.vi. rac-1-amino-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

35 Partiendo del intermedio X.v (572 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (230 mg; rendimiento del 62 %).

EM (IEN, m/z): 187,0 [M+H⁺].

Preparación Y: (S)-4-amino-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:*Y.i. (S)-2-azido-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:*

40 Este compuesto se preparó de forma análoga a la Preparación X, etapa X.i, pero partiendo de 2-metoxi-8-[(2R)-2-oxiranil]-1,5-naftiridina (preparada de acuerdo con el documento WO 02/08224). El compuesto se purificó por CC (1:1 de Hept/AE a 2:1 a 0:1), proporcionando un sólido de color amarillo (3,9 g (87 %; contaminado por su regioisómero).

EM (IEN, m/z): 246,3 [M+H⁺].

Y.ii. (S)-2-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:

45 Partiendo del intermedio Y.i (3,90 g) y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,80 g, rendimiento del 80 %).

EM (IEN, m/z): 220,0 [M+H⁺].

Y.iii. Éster terc-butílico del ácido (S)-[2-hidroxi-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4il)-etil]-carbámico:

Partiendo del intermedio Y.ii (2,90 g) y usando el procedimiento G, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (1,40 g, rendimiento del 33 %).
EM (IEN, m/z): 320,1 [M+H⁺].

5 *Y.iv. Éster terc-butílico del ácido ((S)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-il)-carbámico:*

Partiendo del intermedio Y.iii (1,40 g) y usando el procedimiento H seguido de calentamiento a 80 °C durante 7 h, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (570 mg, rendimiento del 45 %).
EM (IEN, m/z): 288,4 [M+H⁺].

Y.v. (S)-4-amino-4,S-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

- 10 Partiendo del intermedio Y.iv (570 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (470 mg, cuant.).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,43 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 4,7, 0,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 13,2, 8,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 13,5, 4,7 Hz, 1H).

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

15 *Z.i. 2-metoxi-8-vinil-quinoxalina:*

Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (22,78 g) en THF (200 ml) se trató con tBuOK (7,15 g) y se agitó adicionalmente a ta durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de 3-metoxi-5-quinoxalinacarboxaldehído (10,0 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2006/021448) en THF (100 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a ta durante 3 h, se diluyó con éter y se lavó con agua y una solución ac. sat. de NH₄Cl. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en éter y los cristales se retiraron por filtración. Las aguas madre se purificaron por CC (1:1 de Hex/AE), proporcionando un sólido de color amarillo claro (8,70 g; rendimiento del 88 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,48 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 17,9, 11,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,03 (dd, J = 17,9, 1,5 Hz, 1H), 5,48 (dd, J = 11,4, 1,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H).

25 *Z.ii. (R)-1-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etano-1,2-diol:*

Partiendo del intermedio Z.i (8,70 g) y usando el procedimiento L con AD-mix β, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (7,60 g, rendimiento del 74 %) después de la cristalización en éter/AE.
EM (IEN, m/z): 221,1 [M+H⁺].

Z.iii. (R)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

- 30 Partiendo del intermedio Z.ii (7,60 g) y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (8,80 g, rendimiento del 76 %).
EM (IEN, m/z): 335,0 [M+H⁺].

Z.iv. (S)-2-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

- 35 Partiendo del intermedio Z.iii (8,80 g) y usando el procedimiento N, se obtuvo la azida deseada (20 g), que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. Después, una solución de esta azida (20 g, contaminada con PPh₃O) en THF (228 ml) se trató con PPh₃ (7,50 g) y agua (4,68 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 50 °C durante 2 días y después se extrajo con HCl 3 M. La fase ac. se basificó con una solución ac. de NaOH y se extrajo con AE. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color amarillo (6,10 g; compuesto del título contaminado con trazas de PPh₃O).
40 EM (IEN, m/z): 220,0 [M+H⁺].

Z.v. Éster terc-butílico del ácido [(S)-2-hidroxi-1-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-carbámico:

Partiendo del intermedio Z.iv (6,00 g) y usando el procedimiento G, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (5,90 g, rendimiento del 67 %).
EM (IEN, m/z): 320,1 [M+H⁺].

45 *Z.vi. Éster terc-butílico del ácido ((S)-3-oxo-5,6-dihidro-3H-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-6-il)-carbámico:*

Una solución del intermedio Z.v (5,80 g) y TEA (3,0 ml) en DCE (45 ml) se trató gota a gota a 0 °C con MsCl (1,55 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo adicionalmente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida, proporcionando, después de la cristalización en éter/AE, un sólido de color beige (3,50 g; rendimiento del 67 %) que consistía en una mezcla inseparable 2:1 del producto deseado y 4-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-oxazolidin-2-ona que se usó tal cual en la siguiente etapa.

- 50

EM (IEN, m/z): 288,0 y 246,0 [M+H⁺].

Z.vii. (S)-6-amino-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo del intermedio Z.vi (3,50 g) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (780 mg, rendimiento del 34 %). El producto secundario de la ciclación se retiró mediante extracción del ácido/base.

EM (IEN, m/z): 188,1 [M+H⁺].

Preparación AA: (R)-6-amino-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación Z, usando AD-mix α en la segunda etapa. Los datos analíticos son idénticos a los del compuesto de la Preparación Z.

Preparación AB: *rac*-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-1-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

AB.i. Éster dimetilico del ácido 2-(2-metoxi-quinolin-8-il)-malónico:

Una mezcla de 8-bromo-2-metoxi-quinolina (4,76 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2008/125594) y dimetilmalonato (36 ml) se desgasificó por burbujeo en una atmósfera de N₂ durante 10 min y se trató con CuBr (3,47 g) y NaOMe (2,6 g). La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h y después se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el exceso de malonato de dimetilo se retiró por destilación. El residuo se purificó por CC (4:1 de Hept/AE, 2:1), proporcionando un aceite (2,80 g; rendimiento del 48 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

AB.ii. 2-(2-metoxi-quinolin-8-il)-propano-1,3-diol:

Partiendo del intermedio AB.i (5,80 g) y usando el procedimiento A, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (1,06 g, rendimiento del 23 %).

EM (IEN, m/z): 234,2 [M+H⁺].

*AB.iii. *rac*-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-1-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:*

Partiendo del intermedio AB.ii (840 mg) y usando el procedimiento H, pero usando 3 equiv. de anhídrido de metanosulfonilo en lugar de MsCl y 4 equiv. de Pir como base, el intermedio dimesilato se agitó adicionalmente a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 2 N y se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida, proporcionando, después de la purificación por CC (9:1 de EE/MeOH), una espuma de color beige (1,10 g; rendimiento del 76 %).

EM (IEN, m/z): 280,4 [M+H⁺].

Preparación AC: *rac*-6-aminometil-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

AC.i. Éster metílico del ácido (3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acético:

Se añadió gota a gota TBDMSCl (2,4 ml) a una solución de 3-metoxi-5-quinoxalinaacetonitrilo (1,08 g, preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126024) en MeOH seco (20 ml). La solución se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Se añadió TBDMSCl (2,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con NaOH 2 M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por CC (1:1 de Hept/EtOAc), proporcionando un aceite de color amarillo (520 mg; rendimiento del 41 %).

EM (IEN, m/z): 233,3 [M+H⁺].

*AC.ii. Éster metílico del ácido *rac*-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-propiónico:*

Se añadió gota a gota una solución del intermedio AC.i (2,03 g) en THF (19 ml) a -78 °C a una solución de LiHMDS (1 M en THF; 10,5 ml) en THF (10 ml). La solución se agitó adicionalmente a -78 °C, se agitó durante 1 h y se trató gota a gota con una solución de *N*-(bromometil)ftalimida (2,6 g) en THF (19 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -78 °C durante 1 h y a ta durante una noche. La solución se inactivó con HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por CC (1:1 de Hept/AE), proporcionando, después de la cristalización en AE, un sólido de color beige (2,28 g; rendimiento del 66 %).

EM (IEN, m/z): 392,3 [M+H⁺].

*AC.iii. Éster metílico del ácido *rac*-3-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-propiónico:*

Se añadió gota a gota hidrazina monohidrato (1,42 ml) a ta a una suspensión del intermedio AC.ii (2,28 g) en EtOH (38 ml). Después de agitar a ta durante 2 h, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en

AE y ácido cítrico ac. (10 %). La fase ac. se lavó con NH₄OH y se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color amarillo (1,16 g; rendimiento del 77 %) que se usó adicionalmente sin purificación adicional.
EM (IEN, m/z): 262,3 [M+H⁺].

5 **AC.iv. Éster metílico del ácido rac-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-propiónico:**

Partiendo del intermedio AC.iii (1,16 g) y usando el procedimiento G, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (1,34 g, rendimiento del 83 %).
EM (IEN, m/z): 362,0 [M+H⁺].

AC.v. Éster terc-butílico del ácido rac-[3-hidroxi-2-(3-metoxi-1,2-dihidro-quinoxalin-5-il)-propil]-carbámico:

10 Partiendo del intermedio AC.iv (701 mg) y usando el procedimiento A, el compuesto se obtuvo en forma de una espuma incolora (554 mg, rendimiento del 85 %).
EM (IEN, m/z): 336,2 [M+H⁺].

AC.vi. Éster terc-butílico del ácido rac-[3-hidroxi-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-yl)-propil]-carbámico:

15 Una solución del intermedio AC.v (553 mg) en DCM (30 ml) se trató con MnO₂ (1,35 g). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se filtró y se concentró al vacío, dando el intermedio deseado en forma de una espuma de color ligeramente naranja (489 mg, rendimiento del 89 %).
EM (IEN, m/z): 334,1 [M+H⁺].

AC.vii. Éster terc-butílico del ácido rac-(3-oxo-5,6-dihidro-3H-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-6-ilmetil)-carbámico:

20 Partiendo del intermedio AC.vi (486 mg) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (393 mg, rendimiento del 89 %).
EM (IEN, m/z): 302,1 [M+H⁺].

AC.viii. rac-6-aminometil-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

25 Partiendo del intermedio AC.viii (388 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (172 mg, rendimiento del 66 %).
EM (IEN, m/z): 202,3 [M+H⁺].

Preparación AD: (S)-6-amino-7-fluoro-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

AD.i. (R)-1-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etano-1,2-diol:

30 Partiendo de 7-fluoro-2-metoxi-8-(2-propen-1-il)-quinoxalina (3,24 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2008/003690) y usando el procedimiento L con AD-mix β, el compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (1:1 de Hept/AE después 0:1), en forma de un sólido de color beige (3,39 g, rendimiento del 90 %).
RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,57 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 9,1,5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 10,3, 9,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,73 (m, 1H).

AD.ii. (R)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

35 Partiendo del intermedio AD.i (3,39 g) y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (4,83 g, rendimiento del 96 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,47 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 0,76 (s, 9H), -0,12 (d, J = 5,0 Hz, 6H).

40 **AD.iii. Éster terc-butílico del ácido (S)-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-carbámico:**

Partiendo del intermedio AD.ii (4,73 g) y usando el procedimiento N', el compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (4:1 de Hept/AE), en forma de una espuma incolora (3,48 g; rendimiento del 84 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,45 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,94 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,75 (s, 9H), -0,08 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

45 **AD.iv. Éster terc-butílico del ácido (S)-[1-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico:**

Partiendo del intermedio AD.iii (5,54 g) y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (3,48 g, rendimiento del 84 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,45 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 9,4, 5,9 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

AD.v. Éster terc-butílico del ácido (S)-(7-fluoro-3-oxo-5,6-dihidro-3H-pirroló[1,2,3-de]quinoxalin-6-il)-carbámico:

Partiendo del intermedio AD.iv (3,45 g) y usando el procedimiento H seguido de calentamiento a reflujo durante 12 h, se obtuvo una espuma (2,64 g) que contenía el producto deseado en una mezcla 1:1 con (S)-4-(6-fluoro-3-metoxiquinoxalin-5-il)-oxazolidin-2-ona. Se usó tal cual en la siguiente etapa.

5 AD.vi. (S)-6-amino-7-fluoro-5,6-dihidro-pirroló[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de la mezcla obtenida en la etapa AD.v (2,64 g, pureza del 50 %) y usando el procedimiento B seguido de la extracción del ácido/base, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (550 mg, rendimiento del 60 %).

10 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,12 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,94 (dd, J = 8,5, 3,8 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 13,2, 8,5 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 13,2, 3,8 Hz, 1H), 2,32 (a, 2H).

Preparación AE: rac-1-aminometil-1,2-dihidro-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**AE.i. rac-1-azidometil-1,2-dihidro-pirroló[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

15 Una solución del compuesto de la Preparación AB (1,00 g) en DMF (16 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h en presencia de NaN₃ (2,80 g). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó, proporcionando un polvo de color amarillo (800 mg; rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,72 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 13,2, 9,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,67 (m, 2H).

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

20 Partiendo del intermedio AE.i (800 mg) y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (310 mg, rendimiento del 44 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 13,2, 9,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 12,6, 4,7 Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,10 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

Preparación AF: 6-[(R)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**25 AF.i. 6-[(R)-5-(2-azido-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

Una solución del compuesto de la Preparación J (2,5 g) y NaN₃ (523 mg) en DMF (12 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con AE y se extrajo con agua y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en éter/MeOH, proporcionando un sólido de color beige (1,9 g; rendimiento del 89 %).

30 EM (IEN, m/z): 320,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio AF.i (1,8 g) y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (1,40 g, rendimiento del 85 %).

EM (IEN, m/z): 294,4 [M+H⁺].

35 Preparación AG: (S)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:**AG.i. (S)-5-hidroximetil-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona:**

Partiendo de 4-propil-anilina y siguiendo el procedimiento que se ha descrito para la preparación del intermedio R.i., el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (4,3 g; rendimiento del 63 %) EM (IEN, m/z): 235,9 [M+H⁺].

40 AG.ii. (S)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo del intermedio AG.i (4,25 g) y usando el procedimiento H (no obstante, con 1,5 equiv. de Ms₂O en lugar de MsCl), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (4,30 g, rendimiento del 76 %).

EM (IEN, m/z): 314,1 [M+H⁺].

Preparación AH: (S)-3-(4-butil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:**45 AH.i. (S)-5-hidroximetil-3-(4-butil-fenil)-oxazolidin-2-ona:**

Partiendo de 4-butil-anilina y siguiendo el procedimiento que se ha descrito para la preparación del intermedio R.i., el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (2,99 g; rendimiento del 58 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,73 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 2,58

(m, 2H), 2,00 (s a, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

AH.ii. (S)-3-(4-butiril-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo del intermedio AH.i (2,90 g) y usando el procedimiento H (sin embargo, con 1,5 equiv. de Ms_2O en lugar de MsCl), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,48 g, rendimiento del 65 %).

EM (IEN, m/z): 328,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación AI: 2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación J, usando, no obstante, *terc*-butildimetil-[(S)-2-oxiranil-etoxi]-silano.

Los datos analíticos fueron idénticos a los del compuesto de la Preparación J.

Preparación AJ: 2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

*AJ.i. Éster *terc*-butílico del ácido (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)-carbámico:*

Una suspensión de ácido 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-c]piridina-7-carboxílico (3,20 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2007/016610) en *t*BuOH (100 ml) se trató con DPPA (4,60 ml) y TEA (3,0 ml) y calentó a 80 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y EA. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en éter, proporcionando un sólido de color beige (2,90 g; rendimiento del 65 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 1,52 (s, 11H).

*AJ.ii. *rac*-5-[2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)-oxazolidin-2-ona:*

Una solución del intermedio AJ.i (3,30 g) y 2-[2-[(*terc*-butil)dimetilsilil]oxi]etil-oxirano (2,65 g; preparada de acuerdo con J. Org. Chem. (2008), 73(3), 1093-1098) en DMF (42 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con *t*BuOLi (18 ml; 2,2 M en THF). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la *ta* y se agitó adicionalmente a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con AE y se lavó con agua y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO_4 y se purificó por CC (1:1 de Hex/AE), proporcionando un aceite de color amarillo (2,70 g; rendimiento del 54 %).

EM (IEN, m/z): 381,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

*AJ.iii. *rac*-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)-5-(2-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona:*

Partiendo del intermedio AJ.ii y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,10 g, rendimiento del 58 %).

EM (IEN, m/z): 267,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

Partiendo del intermedio AJ.iii y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (1,30 g, rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 345,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación AK: *rac*-2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

*AK.i. Éster *bencil*ico del ácido (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-carbámico:*

Una solución de 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridin-6-amina (comercial; 2,70 g) en 1:1 de acetona/agua (40 ml) se trató a 0 °C con NaHCO_3 1 M (35 ml) y CbzCl (2,63 ml). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 3 h, el disolvente org. se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y éter/AE. La fase org. se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a presión reducida, proporcionando un sólido de color beige (5,3 g; rendimiento del 100 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (a, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,19 (m, 2H).

*AK.ii. *rac*-5-[2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-oxazolidin-2-ona:*

Partiendo del intermedio AK.i y 2-[2-[(*terc*-butil)dimetilsilil]oxi]etil-oxirano, el compuesto se preparó de forma análoga a la Preparación AJ, etapa AJ.ii. El producto se purificó por CC (1:1 de Hex/AE), proporcionando un aceite de color pardo (2,90 g; rendimiento del 73 %).

EM (IEN, m/z): 381,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

AK.iii. *rac*-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-il)-5-(2-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona:

Partiendo del intermedio AK.ii y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,10 g, rendimiento del 56 %).
EM (IEN, m/z): 266,8 [M+H⁺].

5 AK.iv. *rac*-2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo del intermedio AK.iii y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (1,24 g, rendimiento del 96 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,43 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,20 (m, 2H).

10 Preparación AL: 2-[(*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:**AL.i. (*R*)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(4-etoxi-fenilamino)-butan-2-ol:**

Una solución de 4-etoxi-anilina (comercial; 3,2 ml) en EtOH/agua (9:1; 150 ml) se hizo reaccionar con (2*R*)-2-[2-[[*(terc*-butil)dimetilsilil]oxi]etil]-oxirano (preparado de acuerdo con el documento WO 2007/144423) y se calentó adicionalmente a 80 °C durante una noche. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1:1 de AE/Hept), proporcionando un aceite de color pardo (5,22 g; rendimiento del 62 %).
EM (IEN, m/z): 340,2 [M+H⁺].

AL.ii. (*R*)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona:

Partiendo del intermedio AL.i y usando el procedimiento I, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (4,30 g, rendimiento del 76 %).
EM (IEN, m/z): 366,1 [M+H⁺].

AL.iii. (*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-5-(2-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona:

Partiendo del intermedio AL.ii y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,53 g, rendimiento del 52 %).
EM (IEN, m/z): 251,9 [M+H⁺].

25 AL.iv. 2-[(*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo del intermedio AL.iii y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,89 g, rendimiento del 96 %).
EM (IEN, m/z): 330,0 [M+H⁺].

Preparación AM: 2-[(*R*)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:**30 AM.i. (*R*)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(4-propil-fenilamino)-butan-2-ol:**

Partiendo de 4-propil-anilina, el compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AL, etapa AL.i. Se obtuvo un aceite de color pardo (6,99 g; rendimiento del 84 %).
EM (IEN, m/z): 338,2 [M+H⁺].

AM.ii. (*R*)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona:

Partiendo del intermedio AM.i y usando el procedimiento I, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (4,50 g, rendimiento del 60 %).
EM (IEN, m/z): 364,1 [M+H⁺].

AM.iii. (*R*)-5-(2-hidroxi-etil)-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona:

Partiendo del intermedio AM.ii y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (1,76 g, rendimiento del 57 %).
EM (IEN, m/z): 249,9 [M+H⁺].

AM.iv. 2-[(*R*)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo del intermedio AM.iii y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,13 g, rendimiento del 93 %).
EM (IEN, m/z): 328,4 [M+H⁺].

Preparación AN: 2-1(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il-etil éster del ácido metanosulfónico:

AN.i. (R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-butan-2-ol:

5 Partiendo de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina (comercial), el compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AL, etapa AL.i. Se obtuvo un aceite de color pardo (4,50 g; rendimiento del 51 %).
EM (IEN, m/z): 354,3 [M+H⁺].

AN.ii. (R)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-(1,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

10 Partiendo del intermedio AN.i y usando el procedimiento I, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillito (3,42 g, rendimiento del 71 %).
EM (IEN, m/z): 380,2 [M+H⁺].

AN.iii. (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(2-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona:

15 Partiendo del intermedio AN.ii y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,72 g, rendimiento del 72 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,69 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,82 (s a, 1H).

AN.iv. 2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

20 Partiendo del intermedio AN.iii y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,03 g, rendimiento del 92 %).
EM (IEN, m/z): 344,2 [M+H⁺].

Preparación AO: rac-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 del ácido metanosulfónico:

AO.i. 6-bromo-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

25 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 ta durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con Hept, proporcionando un sólido de color beige (2,8 g; rendimiento del 92 %).
RMN 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).

30 AO.ii. rac-1-azido-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-2-ol:

35 Una solución de 2-[2-[(terc-butil)dimetilsilil]oxi]etil]-oxirano (5,0 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2007/144423) en MeOH (150 ml) se hizo reaccionar con NaN₃ (3,95 g) y NH₄Cl (2,37 g). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 80 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color amarillo (4,9 g; rendimiento del 81 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,01 (m, 1 H), 3,87 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 0,90 (m, 9H), 0,06 (m, 6H).

AO.iii. rac-1-amino-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butan-2-ol:

40 Una solución del intermedio AO.ii (4,85 g) en THF (100 ml) se hidrogenó durante 3 h sobre Pd al 10 %/C (1,0 g). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color amarillito (4,1 g; rendimiento del 94,5 %).
EM (IEN, m/z): 219,8 [M+H⁺].

AO.iv. rac-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazolidin-2-ona:

45 Partiendo del intermedio AO.iii (4,0 g) y usando el procedimiento I, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (3,3 g; rendimiento del 74 %).
RMN ¹H (CDCl₃) 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).

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

50 Los intermedios AO.iv (1,97 g) y AO.i (2,8 g), CuI (305 mg) y K₂CO₃ (2,2 g) se pusieron en un matraz de fondo redondo que después se lavó abundantemente con argón. A la mezcla se le añadieron *trans*-1,2-diaminociclohexano (1,2 ml) y dioxano (60 ml) y el matraz de reacción se lavó abundantemente de nuevo con argón. La mezcla de

reacción se agitó a 100 °C durante 2 días y se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por CC (19:1 de DCM/MeOH), proporcionando, después de la cristalización en Hept, un sólido incoloro (1,7 g; rendimiento del 41 %).

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

AO.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*:

Partiendo del intermedio AO.v (1,7 g) y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (AE y después 9:1 de AE/MeOH), en forma de un aceite de color amarillo (1,4 g; rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 400,0 [M+H⁺].

AO.vii. *rac-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 del ácido metanosulfónico*:

Partiendo del intermedio AO.vi (1,32 g) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (1,3 g; rendimiento del 82,5 %)

EM (IEN, m/z): 477,8 [M+H⁺].

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

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

Una solución del intermedio L (1,90 g) en DMF (8 ml) se trató con NaN₃ (400 mg) y se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en éter/MeOH, proporcionando un sólido de color beige (1,30 g; rendimiento del 80 %).

EM (IEN, m/z): 320,3 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio AP.i y usando el procedimiento F, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,90 g, rendimiento del 82 %).

EM (IEN, m/z): 294,4 [M+H⁺].

Preparación AQ: 2-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo de (2S)-2-[2-[[[(*tert*-butil)dimetilsilil]oxi]etil]-oxirano, el compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AN.

Los datos analíticos fueron idénticos a los del compuesto de la Preparación AN.

Preparación AR: 3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

AR.i. *(R)-1-azido-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pentan-2-ol*:

Partiendo de (R)-2-[2-[[[(*tert*-butil)dimetilsilil]oxi]propil]-oxirano (5,0 g; preparado de acuerdo con Organic Letters (2005), 7(18), 3997-4000) y NaN₃, el compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AO, etapa AO.ii. Se obtuvo en forma de un aceite (5,17 g; rendimiento del 86 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,79 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 0,90 (m, 9H), 0,07 (m, 6H).

AR.ii. *(R)-5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-oxazolidin-2-ona*:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AO, etapas AO.iii y AO.iv por hidrogenación del intermedio AR.ii usando el procedimiento F y la reacción con CDI usando el procedimiento I. Se obtuvo en forma de un sólido incoloro (3,48 g; rendimiento del 67 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,22 (a, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,72 (m, 4H), 0,89 (m, 9H), 0,05 (m, 6H).

AR.iii. *(R)-6-{5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona*:

Partiendo de los intermedios AO.i (1,97 g) y AR.ii, el compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AO, etapa AO.v. Se obtuvo en forma de una espuma incolora (4,43 g; rendimiento del 70 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,67 (m, 3H), 4,22 (dd, J = 10,0, 8,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 0,90 (m, 9H), 0,06 (s, 6H).

AR.iv. (R)-6-[5-(2-hidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AO, etapa AO.vi, partiendo de intermedio AR.iii. Se obtuvo en forma de un sólido incoloro (640 mg; rendimiento del 38 %).

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 11,16 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 10,0, 7,0 Hz, 1H), 3,43 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,51 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 2H).

AR. v. 3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

Se añadió gota a gota una solución de complejo de SO₃·Pir (900 mg) en DMSO (3 ml) a ta durante 10 min a una suspensión del intermedio AR.iv (830 mg) y DIPEA (1,45 ml) en DCM/DMSO (1:1; 5 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a ta durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase org. se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se cristalizó en éter/AE, proporcionando un sólido incoloro (618 mg; rendimiento del 75 %).

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 11,17 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 10,0, 7,0 Hz, 1H), 2,59 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Preparación AS: (S)-1-amino-1,2-dihidro-pirrólo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:*AS.i. 2-metoxi-8-vinil-quinolina:*

Se añadió (PPh₃)₄Pd (578 mg) a ta a una solución de complejo de anhídrido vinilborónico y piridina (1,2 g) en DME (80 ml). La solución se desgasificó mediante burbujeo de N₂ durante 20 min. Se añadieron K₂CO₃ (1,38 g), agua (24 ml) y trifluoro-2-metoxi-quinolin-8-il éster del ácido metanosulfónico (3,07 g). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a ta y se repartió entre agua y éter. La fase ac. se lavó con éter y las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a presión reducida y se purificaron por CC (4:1 de Hept/AE), proporcionando un líquido de color amarillo (1,18 g; rendimiento del 64 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 17,9, 1,8 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H).

AS.ii. (R)-1-(2-metoxi-quinolin-8-il)-etano-1,2-diol:

Partiendo del intermedio AS.i y AD-mix β y usando el procedimiento L, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (3,22 g, cuant.).

EM (IEN, m/z): 279,3 [M+H⁺].

AS.iii. (R)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol:

Partiendo del intermedio AS.ii y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (4,16 g, cuant.).

EM (IEN, m/z): 334,0 [M+H⁺].

AS.iv. Éster terc-butilico del ácido [(S)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-carbámico:

Partiendo del intermedio AS.iii (4,70 g), el compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación Z, etapas Z.iv (reacción de Mitsunobu seguido de reducción de azida) y Z.v. (protección Boc usando el procedimiento G). Se obtuvo en forma de un aceite ligeramente amarillo (8,4 g; cuant.; contaminado por Boc₂O).

EM (IEN, m/z): 359,3 [M+H⁺].

AS.v. Éster terc-butilico del ácido [(S)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-carbámico:

Partiendo del intermedio AS.iv (6,48 g) y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (2,99 g; rendimiento del 63 %).

EM (IEN, m/z): 319,0 [M+H⁺].

AS.vi. Éster terc-butilico del ácido ((S)-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrólo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

Partiendo del intermedio AS.v (3,34 g) y usando el procedimiento H (pero calentando la mezcla de reacción a 50 °C), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (2,64 g; rendimiento del 88 %).

EM (IEN, m/z): 287,1 [M+H⁺].

AS.vii. (S)-1-amino-1,2-dihidro-pirrólo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio AS.vi (2,63 g) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (1,58 g; rendimiento del 93 %).

EM (IEN, m/z): 187,1 [M+H⁺].

Preparación AT: (S)-4-aminometil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

AT.i. (S)-3-azido-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil éster del ácido acético:

Partiendo del intermedio V.ii (1,65 g) y usando el mismo procedimiento que para la preparación del intermedio Z.iv, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,63 g; rendimiento del 90 %).

5 EM (IEN, m/z): 302,0 [M+H⁺].

AT.ii. (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil éster del ácido acético:

Partiendo del intermedio AT.i (1,63 g) y usando sucesivamente los procedimientos F y G, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,04 g; rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 376,2 [M+H⁺].

10 *AT.iii. Éster terc-butílico del ácido [(S)-3-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-carbámico:*

Una suspensión del intermedio AT.ii (2,05 g) y K₂CO₃ (3,02 g) en MeOH (72 ml) se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM/agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando una espuma incolora (1,28 g; rendimiento del 70 %).

15 EM (IEN, m/z): 334,2 [M+H⁺].

AT.iv. Éster terc-butílico del ácido ((S)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil)-carbámico:

Partiendo del intermedio AT.iii (1,28 g) y usando el procedimiento H para la formación del mesilato seguido de calentamiento de la mezcla de reacción durante 2 h a 60 °C para completar la ciclación, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (985 mg; rendimiento del 85 %).

20 EM (IEN, m/z): 302,2 [M+H⁺].

AT.v. (S)-4-aminometil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo del intermedio AT.iv (980 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (522 mg; rendimiento del 80 %).

EM (IEN, m/z): 202,2 [M+H⁺].

25 **Preparación AU: 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:**

Partiendo de (S)-terc-butil-dimetil-(3-oxiranil-propoxi)-silano (preparado de acuerdo con Org. Lett. (2005), 7(19), 4083-4086), el compuesto del título (obtenido en forma de un sólido de color rosa) se preparó de forma análoga a la Preparación U en 4 etapas (apertura de epóxido: rendimiento del 50 %; formación de oxazolidinona: rendimiento del 100 %; desprotección de alcohol: rendimiento del 71 %; formación de aldehído: rendimiento del 91 %).

30 Los datos analíticos fueron idénticos a los del compuesto de la Preparación U.

Preparación AV: 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

Partiendo de (S)-terc-butil-dimetil-(3-oxiranil-propoxi)-silano (preparado de acuerdo con Org. Lett. (2005), 7(19), 4083-4086), el compuesto del título (obtenido en forma de un sólido de color beige) se preparó de forma análoga a la Preparación T en 4 etapas (apertura de epóxido: rendimiento del 45 %, formación de oxazolidinona: rendimiento del 100 %, desprotección de alcohol: rendimiento del 65 %, formación de aldehído: rendimiento del 87 %).

35 Los datos analíticos fueron idénticos a los del compuesto de la Preparación T.

Preparación AW: 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil éster del ácido metanosulfónico:

AW.i. 6-[(S)-5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-pentilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

40 Una mezcla de (S)-terc-butil-dimetil-(3-oxiranil-propoxi)-silano (28,3 g, preparada de acuerdo con Org. Lett. (2005), 7, 3997) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (23,6 g) en MeCN (390 ml) se trató con LiClO₄ (41,8 g) y se calentó a 60 °C durante 4 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre AE y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (1:1 de Hept/AE, AE), dando el intermedio deseado en forma de una espuma de color amarillento (8,4 g; rendimiento del 16 %).

45 EM (IEN, m/z): 397,1 [M+H⁺].

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

Una solución del intermedio AW.i (8,0 g) en THF (500 ml) se trató con CDI (4,9 g) y se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con AE, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se cristalizó en Hept/AE, dando la oxazolidinona deseada en forma de un sólido de color

beige (4,5 g; rendimiento del 53 %).
EM (IEN, m/z): 423,4 [M+H⁺].

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

- 5 Una suspensión del intermedio AW.ii (4,5 g) en THF (42 ml) se trató con una solución 1 M de TBAF en THF (1 equiv.). La solución de color pardo se agitó a ta durante 4 h, se diluyó con AE, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (AE y después 9:1 de AE/MeOH), dando el alcohol deseado en forma de una espuma de color amarillento (3,6 g; rendimiento del 100 %).
EM (IEN, m/z): 309,3 [M+H⁺].

- 10 *AW.iv. 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil éster del ácido metanosulfónico:*

- Una suspensión del intermedio AW.iii (3,0 g) en DCM se trató con TEA (2,8 ml) y gota a gota con MsCl (1,37 g). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se cristalizó en éter/AE, dando el mesilato deseado en forma de un sólido de color beige (3,6 g; rendimiento del 93 %).
15 EM (IEN, m/z): 387,2 [M+H⁺].

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

AX.i. 7-fluoro-2-metoxi-8-vinil-[1,5]naftiridina:

- 20 A una solución de 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-1,5-naftiridina (5,0 g; comercial) en 1,2-DME (150 ml) se le añadió *tetraquis*-(PPh₃)Pd (1,1 g) y la mezcla se purgó con N₂ durante 20 min. Se añadieron K₂CO₃ (2,69 g), agua (50 ml) y complejo de anhídrido vinilborónico y piridina (2,34 g). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por CC (1:1 de AE/Hept), proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color pardo (3,12 g, rendimiento del 79 %).
EM (IEN, m/z): 205,0 [M+H⁺].

- 25 *AX.ii. (R)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etano-1,2-diol:*

Partiendo del intermedio AX.i (3,12 g) y usando el procedimiento L con AD-mix β, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (4 g, cuant.).
EM (IEN, m/z): 239,0 [M+H⁺].

AX.iii. (R)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:

- 30 A una solución del intermedio AX.ii (3,96 g) en DCM (160 ml) se le añadieron imidazol (1,05 equiv.), TBDMSCl (1,05 equiv.) y DMAP (0,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (4,52 g, 77 %).
EM (IEN, m/z): 353,2 [M+H⁺].

- 35 *AX.iv. Éster terc-butilico del ácido [(S)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio AX.iii (4,52 g) y usando el procedimiento N', el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (6,76 g, cuant.).
EM (IEN, m/z): 452,2 [M+H⁺].

- 40 *AX.v. Éster terc-butilico del ácido [(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio AX.iv (6,76 g) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (3,96 g, rendimiento del 78 %).
EM (IEN, m/z): 338,2 [M+H⁺].

AX.vi. Éster terc-butilico del ácido ((S)-3-fluoro-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-il)-carbámico:

- 45 Partiendo del intermedio AX.v (3,46 g) y usando el procedimiento H seguido de calentamiento a 80 °C durante 18 h en DCE, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (0,90 g, rendimiento del 28 %).
EM (IEN, m/z): 306,2 [M+H⁺].

AX.vii. rac-4-amino-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

- 50 Partiendo del intermedio AX.vi (0,875 g) y usando el procedimiento B, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,42 g, rendimiento del 71 %). Un análisis del valor del e.e. indicó que el producto

estaba presente en forma de un racemato. Puesto que no se habían hecho determinaciones del e.e. en etapas anteriores, no puede excluirse una racemización en una fase más temprana en la secuencia sintética.

EM (IEN, m/z): 206,1 [M+H⁺].

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

Partiendo de *tert*-butil-dimetil-[(S)-2-oxiranil-etoxi]-silano, el compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación I.

Los datos analíticos fueron idénticos a los del compuesto de la Preparación I.

Preparación AZ: (R)-6-amino-7-fluoro-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en la Preparación AD, usando, no obstante, AD-mix α en la primera etapa.

Los datos analíticos fueron idénticos a los del compuesto de la Preparación AD.

Preparación BA: 6-{5-[(1RS)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-hidroxi-propil]-((5RS)-2-oxo-oxazolidin-3-il)}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

BA.i. Éster *tert*-butílico del ácido (3RS)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-((2RS)-oxiran-2-il)-propiónico:

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[[(*tert*-butil-dimetilsilil)oxi]-4-pentenoico (3,60 g; preparada de acuerdo con J. Org. Chem. (1994), 59, 4760-4764) en DCM (100 ml) se hizo reaccionar con MCPBA (3,96 g) durante 2 días. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una solución ac. que contenía Na₂S₂O₃ (10 %) y NaHCO₃ (sat.). La fase org. se separó, se secó sobre MgSO₄, se evaporó a presión reducida y se purificó por CC (9:1 de Hept/AE a 4:1), proporcionando un líquido incoloro (2,55 g; rendimiento del 67 %; 3:2 mezcla de diastereómeros).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 4,02 (m, 1H, diast. B), 3,76 (d, J = 6,4 Hz, 1H, diast. A), 3,02 (m, 1H, diast. A), 2,99 (m, 1H, diast. B), 2,8-2,4 (m, 4H, diast. A y B), 1,45 (s, 9H, diast. A y B), 0,88 (m, 9H, diast. A y B), 0,10 (m, 6H, diast. A y B).

BA.ii. Éster *tert*-butílico del ácido (3RS)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-(4RS)-4-hidroxi-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-pentanoico:

Una solución del intermedio BA.i (6,05 g) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (3,60 g) en EtOH/agua (9:1; 100 ml) se calentó a reflujo durante 30 h. El disolvente org. se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en AE (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por CC (1:1 de Hept/AE a 1:2), proporcionando después de la trituración en AE/éter, un sólido incoloro (3,26 g; rendimiento del 34 %).

EM (IEN, m/z): 483,2 [M+H⁺].

BA.iii. Éster *tert*-butílico del ácido (3RS)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(((5RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il))-oxazolidin-5-il)-propiónico:

Partiendo del intermedio BA.ii (3,25 g) y siguiendo el procedimiento I, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (3,27 g; rendimiento del 95 %).

EM (IEN, m/z): 509,1 [M+H⁺].

BA.iv. 6-{5-[(1RS)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-hidroxi-propil]-((5RS)-2-oxo-oxazolidin-3-il)}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del intermedio BA.iii (1,01 g) y siguiendo el procedimiento A, el compuesto del título se obtuvo, después de CC (2:1 de Hept/AE después 0:1), en forma de una espuma incolora (205 mg; rendimiento del 23 %). EM (IEN, m/z): 439,1 [M+H⁺].

Preparación BB: (R)-6-amino-7-fluoro-2-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

BB.i. 6-fluoro-2,3-dimetoxi-quinoxalina-5-carbaldehído:

Una solución de tetrametilpiperidina (16,4 ml) en THF seco (100 ml) se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con *n*-BuLi (2,5 M en Hex; 39 ml). La solución se agitó adicionalmente a -78 °C durante 30 min. Una solución de 6-fluoro-2,3-dimetoxi-quinoxalina (15,6 g; prepara a partir de 2,3-dicloro-6-fluoroquinoxalina disponible en el mercado de acuerdo con Egyptian Journal of Chemistry (1980), Volume Date 1977, 20, 427-39) en THF seco (450 ml) se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con la primera solución y se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se trató con DMF (11,56 ml) y se agitó adicionalmente a -78 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de una solución sat. de NH₄Cl y hielo y se extrajo con éter. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó a presión reducida y se cristalizó en Hex/EA, proporcionando un sólido de color amarillo claro (12,5 g; rendimiento del 71 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 11,10 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 4,19 (m, 3H), 4,15 (m, 3H).

BB.ii. 6-fluoro-2,3-dimetoxi-5-vinil-quinoxalina:

- Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (18,15 g) en THF (200 ml) se trató con tBuOK (5,7 g). Después de agitar durante 1 h, la solución se enfrió a 0 °C y se trató con una solución del intermedio BB.i (10,0 g) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 3 h y se lavó secuencialmente con agua y con una solución sat. de NH₄Cl. La fase org. se secó sobre MgSO₄, se evaporó y se purificó por CC (4:1 de Hex/AE a 2:1), proporcionando un sólido incoloro (8,80 g; rendimiento del 89 %).
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,62 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,13 (s, 3H).

BB.iii. (S)-1-(6-fluoro-2,3-dimetoxi-quinoxalin-5-il)-etano-1,2-diol:

- Partiendo del intermedio BB.ii (8,70 g) y usando el procedimiento L con AD-mix α, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (5,60 g; rendimiento del 56 %) después de la cristalización en éter.
- RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,67 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,3,9,1 Hz, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,20 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,69 (m, 1H).

BB.iv. (S)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(6-fluoro-2,3-dimetoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

- Partiendo del intermedio BB.iii (5,50 g) y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (2:1 de Hept/AE), en forma de un aceite de color amarillo (7,40 g; rendimiento del 94 %).
- EM (IEN, m/z): 383,2 [M+H⁺].

BB.v. Éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(6-fluoro-2,3-dimetoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-carbámico:

- Partiendo del intermedio BB.iv (7,30 g) y usando el procedimiento N', el compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (9:1 de Hept/AE a 4:1), en forma de un aceite de color amarillo (6,7 g; rendimiento del 73 %).
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,66 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,76 (s, 9H), -0,09 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

BB.vi. Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(6-fluoro-2,3-dimetoxi-quinoxalin-5-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico:

- Partiendo del intermedio BB.v (6,70 g) y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo, después de la cristalización en 1:1 de Hept/AE, en forma de un sólido incoloro (3,60 g; rendimiento del 70 %).
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,69 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

BB.vii. Éster terc-butílico del ácido ((R)-7-fluoro-2-metoxi-3-oxo-5,6-dihidro-3H-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-6-il)-carbámico:

- Partiendo del intermedio BB.vi (3,50 g) y usando el procedimiento H, se formó el intermedio mesilato. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a reflujo durante 12 h, se enfrió a ta y se lavó con agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido en bruto (2,70 g; rendimiento del 84 %) que contenía el compuesto del título en una mezcla 3:2 con (R)-4-(6-fluoro-2,3-dimetoxi-quinoxalin-5-il)-oxazolidin-2-ona. La mezcla se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

BB.viii. (R)-6-amino-7-fluoro-2-metoxi-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

- Partiendo del intermedio BB.vii (2,70 g) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo después de la purificación por CC (9:1 de AE/MeOH que contenía NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido incoloro (469 mg; rendimiento del 25 %).
- EM (IEN, m/z): 236,2 [M+H⁺].

Preparación BC: (R)-1-amino-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AS, usando, no obstante, AD-mix α en la segunda etapa. Los datos analíticos fueron idénticos a los del compuesto de la Preparación AS.

- Preparación BD: (R)-4-hidroxi-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:**

BD.i. 2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propano-1,3-diol:

- Una solución de 2-metoxi-8-metil-1,5-naftiridina (2,90 g; preparada de acuerdo con el documento WO 00/21948) en formaldehído ac. (37 %; 7,8 ml) se calentó a 100 °C durante 3 días. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en MeOH (10 ml) y se concentró de nuevo. El residuo se purificó por CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH), dando un sólido incoloro (2,78 g; rendimiento del 71 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,84 (m, 4H).

BD.ii. (S)-3-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil éster del ácido acético:

Una solución del intermedio BD.i (1,34 g) en acetato de vinilo (10 ml) se trató con 3 Å de tamices moleculares en polvo (78 mg) y se agitó a ta durante 15 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió resina acrílica de lipasa de *Candida antarctica* (600 mg, Sigma L4777) y la agitación continuó durante 4 h a ta. La enzima unida a polímero se retiró por filtración, la torta de filtro se aclaró con THF y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por CC (1000:25:2 de DCM/MeOH/ NH_4OH), proporcionando un aceite incoloro (0,688 g; rendimiento del 44 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,72 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 5H), 2,05 (s, 3H).

BD.iii. (S)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil éster del ácido acético:

Una solución del intermedio BD.ii (2,05 g) en DCM (40 ml) se transformó en el mesilato correspondiente usando el procedimiento H. Después del consumo completo del alcohol, se añadió DCE (40 ml) y la solución se agitó adicionalmente a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua y las dos fases se decantaron y la fase ac. se extrajo una vez más con DCM. Las fases org. combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se trituró con TBME, proporcionando un sólido de color gris (1,40 g; rendimiento del 77 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,53 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,7, 0,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 12,9, 9,4 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,27 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 2,06 (s, 3H).

BD.iv. (S)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

A una solución del intermedio BD.iii (1,11 g) en MeOH (30 ml), enfriada a -10 °C, se le añadió K_2CO_3 (313 mg, 0,5 equiv.) y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 20 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/ NH_4OH), proporcionando un sólido incoloro (773 mg; rendimiento del 84 %). EM (IEN, m/z): 203,0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

BD.v. (S)-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

Una solución del intermedio BD.iv (600 mg) en DCM (30 ml) se transformó en el mesilato correspondiente usando el procedimiento H. El material en bruto (1,03 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN, m/z): 281,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

BD.vi. 4-metileno-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Una solución del intermedio BD.v (1,03 g) en DMF (10 ml) se agitó a ta en presencia de DBU (1,12 ml) durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con AE y agua. La fase ac. se extrajo con AE (2 x 100 ml) y DCM/MeOH (3 x 50 ml; 9:1). Las fases org. combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando un sólido de color amarillo (490 mg; rendimiento del 72 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,00 (td, J = 2,9, 0,9 Hz, 1H), 5,65 (td, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 2,6 Hz, 2H).

BD.vii. (R)-4-hidroxi-4-hidroximetil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,2-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Una solución del intermedio BD.vi (240 mg) se dihidroxiló en presencia de AD-mix α usando el procedimiento L. El sólido de color amarillo en bruto (216 mg; rendimiento del 76 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,55 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,53 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,89 (m, 3H).

BD.viii. (R)-4-hidroxi-7-oxo-4,5-dihidro-7H-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-4-ilmetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:

Una solución del intermedio BD.vii (210 mg) se agitó a ta durante una noche en presencia de TEA (0,20 ml), TsCl (185 mg) y óxido de dibutilestaño (12 mg). La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml). La fase org. se lavó con sat. NaHCO_3 y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando un sólido de color blanquecino (172 mg; rendimiento del 48 %).

EM (IEN, m/z): 373,0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Preparación BE: rac-1-amino-9-bromo-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

BE.i. (7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-metanol:

Una suspensión de 7-bromo-8-bromometil-2-(metiloxi)quinolina (35,2 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2007/081597; que contenía un 20 % del compuesto desbromado) en acetona/agua (1:1; 860 ml) se calentó a

reflujo durante 6 h en presencia de NaHCO_3 (14,63 g). El disolvente org. se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con AE. La fase org. se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después, el disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó en TBDME, proporcionando un sólido de color blanquecino (16,0 g; rendimiento del 56 %).
EM (IEN, m/z): 268,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5 **BE.ii. 7-bromo-2-metoxi-quinolina-8-carbaldehído:**

Una solución de cloruro de oxalilo (9,47 ml) en DCM (200 ml) se enfrió a -78°C y se trató gota a gota con una solución de DMSO (9,52 ml) en DCM (80 ml). Después de agitar durante 15 min, la solución se trató con una solución del intermedio BE.i (10,0 g) en DCM (80 ml). Después de agitación adicional a -78°C durante 3 h, la mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de TEA (39,0 ml) en DCM (80 ml) durante 1 h. La mezcla de
10 reacción se agitó adicionalmente durante 40 min y se dejó alcanzar la ta. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución sat. de NaHCO_3 . La fase org. se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en AE y se filtró a través de una capa de gel de sílice, proporcionando un sólido de color amarillo pálido (3,74 g; rendimiento del 38 %).
15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,06 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 4H).

BE.iii. 7-bromo-2-metoxi-8-vinil-quinolina:

A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,00 g) en THF (8 ml) enfriado a -78°C se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en Hex, 1,09 ml, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó 15 min a esta temperatura y después durante 45 min a 0°C antes de enfriarse de nuevo a -78°C . Se añadió rápidamente una solución del intermedio BE.ii (500 mg) en THF (8 ml). La
20 reacción continuó durante una noche con calentamiento gradual a ta. Se añadió MeOH para interrumpir la reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (4:1 de Hept/AE a 2:1), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (411 mg; rendimiento del 83 %).
EM (IEN, m/z): 264,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

BE.iv. rac-1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-etano-1,2-diol:

Partiendo del intermedio BE.iii (5,50 g) y continuando de forma análoga a Preparación AX, etapa AX.ii, usando, no obstante, $\text{K}_2\text{OsO}_4/\text{NMO}$ en lugar de AD-mix β y omitiendo el uso de metilsulfonamida, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (5,75 g, rendimiento del 93 %) después de la cristalización en TBDME.
25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (m, 2H).

30 **BE.v. rac-1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etanol:**

Partiendo del intermedio BE.iv (5,70 g) y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (7,79 g, rendimiento del 99 %).
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 0,75 (m, 9H), -0,14 (d, J = 0,9 Hz, 6H).

35 **BE.vi. rac-1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamina:**

Partiendo del intermedio BE.v (7,75 g), el compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación Z, etapa Z.iv. Se obtuvo un aceite de color amarillo (2,6 g; rendimiento del 33 %).
EM (IEN, m/z): 411,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

40 **BE.vii. Éster terc-butílico del ácido rac-[1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-carbámico:**

Partiendo del intermedio BE.vi (2,60 g) y usando el procedimiento G, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (3,20 g, rendimiento del 99 %).
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,06 (m, 3H), 4,03 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 1,25 (m, 9H), 0,75 (s, 9H), -0,11 (s, 6H).

45 **BE.viii. Éster terc-butílico del ácido rac-[1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico:**

Partiendo del intermedio BE.vii (3,20 g) y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,70 g, rendimiento del 68 %).
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 4,03 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

50 **BE.ix. Éster terc-butílico del ácido rac-(9-bromo-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:**

Partiendo del intermedio BE.viii (400 mg) y usando el mismo procedimiento que para la preparación del intermedio Z.vi, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (372 mg, rendimiento del 100 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 1,24 (m, 9H).
EM (IEN, m/z): 365,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

BE.x. rac-1-amino-9-bromo-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

- 5 Partiendo del intermedio BE.ix (100 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (52 mg, rendimiento del 72 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,67 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,68 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 13,5, 8,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 1,80 (m, 2H).

10 **Preparación BF: Éster etílico del ácido (R)-1-amino-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-7-carboxílico:**

BF.i. Éster etílico del ácido 2-metoxi-8-vinil-quinolina-5-carboxílico:

- 15 Una solución de complejo de anhídrido vinilborónico y piridina (1:1; 3,81 g) en DMF (240 ml) se trató con *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (731 mg) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. La mezcla de reacción se trató secuencialmente con K_2CO_3 (4,372 g) agua (73 ml) y éster etílico del ácido 2-metoxi-8-[[trifluorometil]sulfonyl]oxil-5-quinolina carboxílico (12,0 g; preparado de forma análoga al *n*-butil éster correspondiente descrito en el documento WO 2006/046552) y se agitó adicionalmente a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase org. se secó sobre MgSO_4 , se concentró a sequedad y se purificó por CC (Hex/AE, 4:1), proporcionando un aceite de color amarillo (5,40 g; rendimiento del 66 %).

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 9,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 18,2, 11,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 18,2, 1,5 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 11,1, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

BF.ii. Éster etílico del ácido 8-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-2-metoxi-quinolina-5-carboxílico:

- 25 Una solución del intermedio BF.i (5,40 g) se dihidroxiló en presencia de AD-mix α usando el procedimiento L. Después de la cristalización en éter, el producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (4,30 g; rendimiento del 70 %; no se comprobó el exceso enantiomérico, se asumió al 100 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

- 30 *BF.iii. Éster etílico del ácido 8-[(S)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)oxi]-1-hidroxi-etil]-2-metoxi-quinolina-5-carboxílico:*

Partiendo del intermedio BF.ii (4,20 g) y usando el procedimiento M, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (5,48 g; rendimiento del 94 %).

EM (IEN, m/z): 406,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

- 35 *BF.iv. Éster etílico del ácido 8-[(R)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)oxi]-1-etil]-2-metoxi-quinolina-5-carboxílico:*

- 40 Una solución del intermedio BF.iii (5,30 g) y PPh_3 (4,11 g) en THF (130 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con DPPA (3,4 ml) y DIAD (3,36 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por CC (2:1 de Hept/AE), proporcionando el intermedio azida en forma de un aceite de color amarillo (6,0 g). El último se disolvió en THF/agua (9:1; 50 ml), se trató con PPh_3 (4,1 g) y se agitó a 50 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se hizo reaccionar con Boc_2O (5,7 g) y se agitó adicionalmente a ta durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por CC (9:1 de Hept/AE a 4:1), proporcionando un aceite de color amarillo (9,20 g; contaminado por el Boc_2O restante).

- 45 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 9,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,44 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,07 (m, 5H), 1,50 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,76 (s, 9H), -0,23 (m, 6H).

BF.v. Éster etílico del ácido 8-[(R)-1-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-etoxi]-2-metoxi-quinolina-5-carboxílico:

- 50 Partiendo del intermedio BF.iv (6,56 g) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (2,60 g; rendimiento del 51 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 9,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,44 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,03 (m, 5H), 1,44 (s, 9H).

BF.vi. Éster etílico del ácido (R)-1-terc-butoxicarbonilamino-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-7-carboxílico:

Partiendo del intermedio BF.v (2,40 g) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro después de la tritución en éter (2,10 g; rendimiento del 95 %).

5 EM (IEN, m/z): 359,2 [M+H⁺].

BF.vii. Éster etílico del ácido (R)-1-amino-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-7-carboxílico:

Partiendo del intermedio BF.vi (1,00 g) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (690 mg; rendimiento del 96 %).

EM (IEN, m/z): 259,2 [M+H⁺].

10 **Preparación BG: (R)-1-amino-7-hidroximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

BG.i. Éster terc-butílico del ácido ((R)-7-hidroximetil-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

Partiendo del intermedio BF.vi (250 mg) y usando el procedimiento A, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento después de la tritución en éter (190 mg; rendimiento del 86 %).

EM (IEN, m/z): 317,2 [M+H⁺].

15 *BG.ii. (R)-1-Amino-7-hidroximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:*

Partiendo del intermedio BG.i (180 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se aisló de la fase acuosa después de la evaporación a sequedad y la suspensión en DCM/MeOH (9:1), proporcionando 400 mg de un sólido de color beige (contaminado por sales inorgánicas). El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,55 (dd, J = 13,5, 8,5 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 13,5, 3,2 Hz, 1H), 4,07 (ddd, J = 3,2, 2,1, 0,9 Hz, 1H).

Preparación BH: (R)-1-amino-7-dimetilaminometil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

BH.i. Éster terc-butílico del ácido ((R)-7-formil-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

25 Una solución del intermedio BG.i (640 mg) en DCM/THF (40 ml; 2:1) se agitó en presencia de MnO₂ (3,75 g) durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite[®] y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se trituró en éter/Hept, proporcionando un sólido de color amarillo (480 mg; rendimiento del 75 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,19 (s, 1H), 8,84 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 13,8, 9,1 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 1,45 (m, 9H).

30 *BH.ii. Éster terc-butílico del ácido ((R)-7-dimetilaminometil-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:*

Partiendo del intermedio BH.i (200 mg) y NHMe₂ (0,11 ml; 5,6 M en EtOH) y usando el procedimiento E, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (140 mg; rendimiento del 64 %).

EM (IEN, m/z): 344,6 [M+H⁺].

35 *BH.iii. (R)-1-amino-7-dimetilaminometil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:*

Partiendo del intermedio BH.ii (140 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (74 mg; rendimiento del 76 %).

EM (IEN, m/z): 244,3 [M+H⁺].

Preparación BI: (R)-1-amino-7-pirrolidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

40 *BI.i. Éster terc-butílico del ácido ((R)-4-oxo-7-pirrolidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:*

Partiendo del intermedio BH.i (200 mg) y pirrolidina (52 µl) y usando el procedimiento E, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (190 mg; rendimiento del 80 %).

EM (IEN, m/z): 370,4 [M+H⁺].

45 *BI.ii. (R)-1-amino-7-pirrolidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:*

Partiendo del intermedio BI.i (190 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (100 mg; rendimiento del 72 %).

EM (IEN, m/z): 269,9 [M+H⁺].

Preparación BJ: 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AR, partiendo, no obstante, de (S)-2-[2-[[*tert*-butil]dimetilsilil]oxi]propil]-oxirano. Los rendimientos fueron similares y los datos analíticos (EM, ¹H RMN) fueron idénticos.

Preparación BK: 3-[(R)-2-oxo-3-(3'-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

*BK.i. Éster etílico del ácido (2-*tert*-butoxicarbonilamino-6-cloro-piridin-3-ilsulfanil)-acético:*

Una solución de TMEDA (1,677 ml) en THF (20 ml) se enfrió a -20 °C y se trató gota a gota con *n*-BuLi 2:3 M (4,75 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 20 min, la solución se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con una solución de 2-*tert*-butoxicarbonilamino-6-cloropiridina (1,14 g; comercial) en THF (7,5 ml). La solución se agitó adicionalmente a esta temperatura durante 1 h y se trató con azufre (S8). Después de agitación adicional a esta temperatura durante 20 min, la mezcla de reacción se trató con bromoacetato de etilo (0,86 ml). Después de agitación adicional durante 2 h a -78 °C, la temperatura se dejó alcanzar -45 °C y se inactivó mediante la adición de AE y agua. La fase org. se lavó secuencialmente con HCl 1 N, una solución conc. de NH₄Cl y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por CC (4:1 de Hept/AE a 2:1), proporcionando un aceite incoloro (1,05 g; rendimiento del 60 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,14 (c, J = 7,0 Hz, 3H), 3,47 (s, 2H), 1,54 (s, 12H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

BK.ii. 6-cloro-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del intermedio BK.i (1,0 g) en DCM (6 ml) se agitó a ta durante una noche en presencia de TFA (6 ml). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en EtOH y se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en AE y una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se cristalizó en éter/Hept, proporcionando un sólido de color amarillo (400 mg; rendimiento del 69 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,50 (m, 2H).

*BK.iii. 6-[(R)-5-[3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)oxi]-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:*

Un vial se cargó con el intermedio BK.ii (2 g), acetato de paladio (II) (224 mg), DPEphos (1,08 g), fosfato potásico tribásico (en polvo; 4,33 g) y el intermedio AR.ii (3,1 g). Después, se añadió dioxano (seco, sobre tamices moleculares, 50 ml) usando una jeringa y la suspensión resultante se roció con argón durante 5 min. Después, la mezcla se calentó en un matraz cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche. El residuo se extrajo con AE/agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CC (2:1 de Hept/AE, 1:1), proporcionando un sólido de color amarillento (3,58 g; rendimiento del 84 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,81 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (dd, J = 9,4, 7,3 Hz, 2H), 0,85 (m, 9H), 0,02 (s, 6H).

BK.iv. 6-[(R)-5-(3-hidroxi)-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del intermedio BK.iii (3,58 g) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (2,0 g; rendimiento del 76 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,83 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,48 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,70 (dd, J = 10,3, 7,0 Hz, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 3,43 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

BK.v. 3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

Partiendo del intermedio BK.iv (250 mg) y usando el procedimiento de la Preparación U, etapa U.iv, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (200 mg; rendimiento del 80 %).

EM (IEN, m/z): 308,3 [M+H⁺].

Preparación BL: 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación BK, partiendo, no obstante, de (S)-2-[2-[[*tert*-butil]dimetilsilil]oxi]propil]-oxirano. Los rendimientos fueron similares y los datos analíticos (EM, ¹H RMN) fueron idénticos.

Preparación BM: (R)-4-amino-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

BM.i rac-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etano-1,2-diol:

Partiendo del intermedio Ax.i (12,75 g) y procediendo de forma análoga a la Preparación AX, etapa AX.ii, usando, no obstante, K₂OsO₄/NMO en lugar de AD-mix β y omitiendo el uso de metilsulfonamida, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color pardo claro (9,80 g; rendimiento del 66 %).
EM (IEN, m/z): 238,4 [M+H⁺].

5 **BM.ii. *rac-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol*:**

Partiendo del intermedio BM.i (12,35 g) y usando el procedimiento M, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (18,85 g; rendimiento del 100 %).
EM (IEN, m/z): 353,4 [M+H⁺].

BM.iii. *rac-8-[1-azido-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina*:

- 10 Partiendo del intermedio BM.ii (18,85 g) y usando el procedimiento N, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (22,2 g; contaminado con PPh₃O).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (d, J = 8,8 Hz, 6H).

BM.iv. *rac-2-azido-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol*:

- 15 Partiendo del intermedio BM.iii (20,0 g) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (13,76 g; rendimiento del 99 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,69 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 4,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,25 (m, 1H).

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

- 20 Partiendo del intermedio BM.iv (17,75 g) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (7,94 g; rendimiento del 51 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,45 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,66 (dd, J = 8,5, 3,5 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 13,8, 8,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 13,8, 3,5 Hz, 1H).

BM.vi. *(R)-4-amino-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona*:

- 25 Una solución del intermedio BM.v (7,93 g) en THF (140 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h en presencia de PPh₃ (9,90 g) y agua (6,17 ml). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH a 1000:100:8), proporcionando, después de la agitación en TBME, (*RS*)-4-amino-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona (6,37 g; rendimiento del 91 %). Este material racémico (6,22 g) se separó por HPLC preparativa quiral usando una columna de 5 μm (R,R)-Whelk-01 (50 x 250 mm) eluyendo con 4:1 de MeCN-EtOH que contenía el 0,1 % de dietilamina, con t_R = 5,21 min para el compuesto del título (compuesto de la Preparación BM) y t_R = 6,13 min para la antípoda óptica (compuesto de la Preparación BN). La recuperación fue de 3,00 g (primer enantiómero de elución, compuesto de la Preparación BM, 100 % de e.e.) y de 2,92 g (segundo enantiómero de elución, compuesto de la Preparación BN, 100 % de e.e.).
30 La configuración absoluta de la molécula del título se determinó por análisis de rayos X de la carboxamida correspondiente obtenida de ácido (S)-mandélico.
35 EM (IEN, m/z): 206,1 [M+H⁺]

Preparación BN: *(S)-4-amino-3-fluoro-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona*:

El compuesto del título se obtuvo como el segundo enantiómero de elución (t_R = 6,13 min) para la Preparación BM, etapa BM.vi.

- 40 EM (IEN, m/z): 206,1 [M+H⁺].

Preparación BO: *rac-1-amino-9-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona*:

BO.i. *(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-metanol*:

- 45 Una suspensión de 7-bromo-8-bromometil-2-metoxiquinolona (35,2 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2007/081597) y NaHCO₃ (14,63 g) en acetona (430 ml) y agua (430 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente org. se retiró a presión reducida y la fase ac. se extrajo dos veces con AE. Las fases org. combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se cristalizó en TBDME, proporcionando un sólido de color blanquecino (16,01 g; rendimiento del 56 %).
EM (IEN, m/z): 268,0 [M+H⁺].

BO.ii. *7-bromo-2-metoxi-quinolina-8-carbaldehído*:

- 50 Una solución de cloruro de oxalilo (5,68 ml) en DCM (265 ml) se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con una solución de DMSO (5,71 ml) en DCM (50 ml). La solución resultante se trató con una solución del intermedio BO.i (6,00 g) en DCM (50 ml). Después de agitar durante 1 h a -78 °C, la mezcla de reacción se trató con TEA (23,4 ml)

en DCM (50 ml) y se dejó alcanzar gradualmente la ta. La mezcla de reacción se trató con NaHCO_3 ac. sat. (300 ml) y la fase org. se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida y el material en bruto se agitó en TBME, proporcionando un sólido de color amarillo (4,68 g; rendimiento del 79 %; contaminado por trazas del material de partida).

5 EM (IEN, m/z): 266,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

BO. iii. 7-bromo-2-metoxi-8-vinil-quinolina:

Partiendo del intermedio BO.ii (500 mg) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,01 g) y procediendo de forma análoga a la Preparación Z, etapa Z.i, el compuesto del título se obtuvo un sólido incoloro (411 mg; rendimiento del 83 %).

EM (IEN, m/z): 264,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

10 *BO.iv. rac-1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-etano-1,2-diol:*

Partiendo del intermedio BO.iii (5,50 g) y procediendo de forma análoga a la Preparación AX, etapa AX.ii, usando, no obstante, $\text{K}_2\text{OsO}_4/\text{NMO}$ en lugar de AD-mix β y omitiendo el uso de metilsulfonamida, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (5,75 g; rendimiento del 93 %).

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,07 (m, 3H), 3,91 (m, 2H).

BO.v. rac-1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-metanol:

Partiendo del intermedio BO.iv (5,71 g) y usando el procedimiento M, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (7,79 g; rendimiento del 99 %).

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 0,75 (m, 9H), -0,14 (d, J = 0,9 Hz, 6H).

BO.vi. rac-8-[1-azido-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-7-bromo-2-metoxi-quinolona:

Partiendo del intermedio BO.v (7,75 g) y usando el Procedimiento N, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (8,47 g; rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 437,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25 *BD.vii. rac-1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamina:*

Partiendo del intermedio BO.vi. (8,45 g) y procediendo de forma análoga a la Preparación BM, etapa BM.vi, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,60 g; rendimiento del 33 %).

EM (IEN, m/z): 411,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

30 *BO.viii. Éster terc-butílico del ácido rac-[1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio BO.vii (2,60 g) y usando el procedimiento G, el intermedio del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (3,20 g; rendimiento del 99 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,06 (m, 3H), 4,03 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 1,25 (m, 9H), 0,75 (s, 9H), -0,11 (s, 6H).

35 *BO.ix. Éster terc-butílico del ácido rac-[1-(7-bromo-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-hidroxi-etil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio BO.viii (3,20 g) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,70 g; rendimiento del 68 %).

EM (IEN, m/z): 396,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

BO.x. Éster terc-butílico del ácido rac-(9-bromo-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

40 Partiendo del intermedio BO.ix (400 mg) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (372 mg; rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 365,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

BO.xi. Éster terc-butílico del ácido rac-(9-metil-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

45 Una solución del intermedio BO.x (90 mg) en DME (1,5 ml) se trató con *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio y la solución se purgó con N_2 . La solución se trató con K_2CO_3 (34 mg), agua (0,5 ml) y trimetilboroxina (25 mg) y se agitó adicionalmente a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AE. La fase org. se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por CC (AE), proporcionando un sólido incoloro (82 mg; rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 301,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

50

BO.xii. rac-1-amino-9-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio BO.xi. (81 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color gris (34 mg; rendimiento del 79 %).

EM (IEN, m/z): 201,5 [M+H⁺].

5 **Preparación BP: *rac-4-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-butiraldehído:****BP.i. rac-6-[6-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-hexilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

Una solución de 2-[4-[(terc-butil)dimetilsililo]butil]oxirano (10,0 g) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (7,81 g; comercial) en EtOH/agua (300 ml; 9:1) se calentó a reflujo durante 2 días. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se recogió en AE/Hex (1:1; 100 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por CC (AE/Hex; 1:1), proporcionando un sólido de color naranja (7,40 g; rendimiento del 42 %).

EM (IEN, m/z): 411,3 [M+H⁺]

BP.ii. rac-6-[5-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-butil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del intermedio BP.i (7,30 g) y usando el procedimiento I, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (4,40 g; rendimiento del 79 %).

EM (IEN, m/z): 437,4 [M+H⁺].

BP.iii. rac-6-[5-(4-hidroxi-butil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del intermedio BP.ii (4,40 g) y usando el procedimiento J, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (3,00 g; rendimiento del 92 %).

EM (IEN, m/z): 323,4 [M+H⁺].

20 *BP. iv. rac-4-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-butiraldehído:*

Partiendo del intermedio BP.iii (3,0 g) y usando el procedimiento de la Preparación U, etapa U.iv, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (2,30 g; rendimiento del 77 %).

EM (IEN, m/z): 321,3 [M+H⁺].

25 **Preparación BQ: Éster metílico del ácido *rac-(1R*,2R*)-1-amino-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico:****BQ.i. Éster metílico del ácido (E)-3-(2-metoxi-quinolin-8-il)-acrílico:*

Una solución de 8-bromo-2-metiloxiquinolina (10,0 g), Pd(OAc)₂ (311 mg), P(o-Tol)₃ (1,28 g) en DMF (100 ml) se trató con TEA (17,6 ml) y acrilato de metilo (18,93 ml). La solución se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con éter/AE. La fase org. se lavó con agua (3 x 200 ml) y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por CC (4:1 de Hept/AE), proporcionando un sólido de color amarillo pálido (9,34 g; rendimiento del 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,24-6,05 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,43 (m, 9H).

35 *BQ.ii. Éster metílico del ácido (2S*,3R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-(2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico:*

Una solución de carbamato de terc-butilo (7,06 g) en *n*-propanol (120 ml) se trató secuencialmente con NaOH 0,4 M (218 ml) e hipoclorito de terc-butilo (10,6 ml; recién preparado como se describe en Org. Lett. (2003), 5(12), 2123-2126 (S-2)). La mezcla de reacción se trató con una solución de (DHQD)₂PHAL (565 mg) y (DHQ)₂PHAL (565 mg) en *n*-propanol (100 ml) y después de 5 min se enfrió a 10 °C y se trató secuencialmente con una suspensión del intermedio BQ.i. (7,07 g) en agua/*n*-propanol (1:1; 140 ml) y osmiato potásico (VI) dihidrato (428 mg). Después de agitar a +10 °C durante 20 min la mezcla de reacción se trató con Na₂SO₃ (15 g) y se agitó adicionalmente a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se extrajo con AE y la fase org. se lavó secuencialmente con K₂CO₃ ac. al 5 %, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. Después del secado sobre MgSO₄ y la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por CC (10-1 de DCM/MeOH que contenía NH₄OH al 1 %), proporcionando una espuma de color amarillo pálido (6,85 g; rendimiento del 63 %).

EM (IEN, m/z): 377,6 [M+H⁺].

*BQ. iii. Éster metílico del ácido *rac-(1R*,2R*)-1-terc-butoxicarbonilamino-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico:**

Partiendo del intermedio BQ.ii (7,80 g) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (6,24 g; rendimiento del 87 %).

EM (IEN, m/z): 345,5 [M+H⁺].

BQ.iv. *Éster metílico del ácido rac-(1R*,2R*)-1-amino-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico:*

Partiendo del intermedio BQ.iii. (1,00 g) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (684 mg; rendimiento del 96 %).
EM (IEN, m/z): 245,2 [M+H⁺].

5 **Preparación BR: rac-(1R*,2R*)-1-amino-2-hidroximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

BR.i. *Éster terc-butílico del ácido rac-((1R*,2R*)-2-hidroximetil-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:*

Partiendo del intermedio BQ.iii (3,20 g) y usando el procedimiento A, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (2,67 g; rendimiento del 91 %).
10 EM (IEN, m/z): 317,3 [M+H⁺].

BR.ii. *rac-(1R*,2R*)-1-amino-2-hidroximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:*

Partiendo del intermedio BR.i (600 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (400 mg; rendimiento del 98 %).
EM (IEN, m/z): 217,3 [M+H⁺].

15 **Preparación BS: rac-(1R*,2R*)-1-amino-2-metoximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

BS.i. *Éster terc-butílico del ácido rac-((1R*,2R*)-2-metoximetil-4-oxo-1,3-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:*

Una solución del intermedio BR.i (400 mg) en THF (anhidro; 4 ml) se trató a 0 °C con NaH (dispersión al 60 % en aceite; 51 mg). Después de unos pocos min, la mezcla de reacción se trató con MeI (83 µl) y se agitó adicionalmente a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando un sólido de color amarillo pálido (42 mg; rendimiento del 10 %).
20 EM (IEN, m/z): 331,2 [M+H⁺].

25 **BS.ii. rac-(1R*,2R*)-1-amino-2-metoximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

Partiendo del intermedio BS.i (42 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (28 mg; rendimiento del 96 %).
EM (IEN, m/z): 231,2 [M+H⁺].

Preparación BT: rac-(1R*,2S*)-1-amino-2-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

30 **BT.i. Éster terc-butílico del ácido rac-((1R*,2S*)-2-metil-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:**

Partiendo del intermedio BR.i (800 mg) y usando el procedimiento H, se formó el intermedio mesilato y se hizo reaccionar adicionalmente después de un tratamiento habitual. Se disolvió en DME (45 ml) y se calentó a reflujo en presencia de NaI (1,21 g). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se trató con Bu₃SnH (3 ml) y se calentó a reflujo adicionalmente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó en éter y se agitó en presencia de KF ac. al 8 % durante 16 h. La mezcla se filtró. Las dos fases se separaron y la fase ac. se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1:1 de Hept/AE), proporcionando un sólido incoloro (476 mg; rendimiento del 63 %).
35 EM (IEN, m/z): 301,3 [M+H⁺].

40 **BT.ii. rac-(1R*,2S*)-1-amino-2-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**

Partiendo del intermedio BT.i (467 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (274 mg; rendimiento del 88 %).
EM (IEN, m/z): 201,3 [M+H⁺].

Preparación BU: rac-(1R*,2R*)-1-amino-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

45 **BU.i. Éster terc-butílico del ácido rac-[(1R*,2R*)-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il]-carbámico:**

Una solución BQ.iii (422 mg) en THF (anhidro; 8 ml) se trató gota a gota a 0 °C con MeMgBr (1,4 M en tolueno/THF 3:1; 3,1 ml). Después de agitar 2 h a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la ta y se trató con MeMgBr (1,4 M en tolueno/THF 3:1; 5 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante una noche, se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con AE. La fase org. se lavo secuencialmente con
50

agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/ NH_4OH), proporcionando una espuma de color amarillo pálido (74 mg; rendimiento del 17 %).

EM (IEN, m/z): 345,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5 **BU.ii. *rac*-(1*R**,2*R**)-1-amino-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:**

Partiendo del intermedio BU.i (74 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (22 mg; rendimiento del 42 %).

EM (IEN, m/z): 245,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación BV: *rac*-1-amino-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-9-carbonitrilo:

10 **BV.i. Éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(9-ciano-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-carbámico:**

Una mezcla del intermedio BE.ix (135 mg), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (52 mg) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21 mg) en DMF (2 ml) se calentó a 110 °C durante una noche en una atmósfera de argón en un matraz cerrado herméticamente. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró en TBME, proporcionando un sólido de color rosado (88 mg; rendimiento del 76 %).

15

EM (IEN, m/z): 312,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

BV.ii. *rac*-1-amino-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-9-carbonitrilo:

Partiendo del intermedio BV.i (88 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (57 mg; rendimiento del 95 %).

20

Preparación BW: (*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

BW.i. 6-[(*R*)-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona:

25 Partiendo de (5*R*)-5-[[[*terc*-butildimetilsilil]oxi]metil]-2-oxazolidinona (1,20 g; preparada de acuerdo con Org. Letters (2005), 7, 1983-1985) y el intermedio BK.ii (867 mg), el compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del intermedio BK.iii. Después del tratamiento y CC (1:1 de Hept/AE), se obtuvo un sólido de color beige (1,20 g; rendimiento del 70 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

30 **BW.ii. 6-[(*R*)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona:**

Partiendo del intermedio BW.i (1,20 g) y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (880 mg; rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 282,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

35 **BW.iii. (*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:**

Partiendo del intermedio BW.ii (850 mg) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (850 mg; rendimiento del 78 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,88 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 10,5, 6,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

40 **Preparación BX: 2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:**

BX.i. (*S*)-5-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazolidin-2-ona:

45 Partiendo de 2-[2-[[[*terc*-butil]dimetilsilil]oxi]etil]-oxirano, (7,00 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/144423), éster etílico del ácido carbámico (1,46 g), ácido 4-nitrobenzoico (347 mg), complejo de (*R,R*)-(salen) Co^{II} (626 mg) y NaH (1,676 g) y procediendo de forma análoga a Org. Letters (2005), 7, 1983-1985, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja oscuro (880 mg; rendimiento del 11 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,39 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

BX.ii. 6-[(S)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del intermedio BX.i (880 mg) y el intermedio BK.ii (720 mg), el compuesto del título se preparó de forma análoga a la preparación del intermedio BK.iii. Después del tratamiento y CC (1:1 de Hept/AE), se obtuvo un sólido de color beige (1,00 g; rendimiento del 68 %).

EM (IEN, m/z): 410,4 [M+H⁺].

BX.iii. 6-[(S)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del intermedio BX.ii (1,00 g) y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (640 mg; rendimiento del 89 %).

EM (IEN, m/z): 296,4,3 [M+H⁺].

BX.iv. 2-[(S)-2-oxo-3-(-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

Partiendo del intermedio BX.iii (600 mg) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (649 mg; rendimiento del 81 %).

EM (IEN, m/z): 374,4 [M+H⁺].

Preparación BY: rac-1-amino-9-cloro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

BY.i. Éster terc-butílico del ácido rac-(9-cloro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

Una suspensión del intermedio BE.ix (140 mg), CuCl (152 mg) y piridina (0,5 ml) en DMSO seco se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se repartió entre HCl 1 M y AE. La fase ac. se extrajo con AE y las fases org. combinadas se lavaron secuencialmente con agua, NH₄Cl, NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando un sólido de color naranja pálido (104 mg; rendimiento del 85 %). EM (IEN, m/z): 321,5 [M+H⁺].

BY.ii. rac-1-amino-9-cloro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio BY.i (90 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (55 mg, rendimiento del 89 %).

EM (IEN, m/z): 221,1 [M+H⁺].

Preparación BZ: rac-1-amino-9-etil-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

BZ.i. Éster terc-butílico del ácido rac-(4-oxo-9-trimetilsilaniletinil-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

Se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (23 mg) y CuI (7,8 mg) a una suspensión del intermedio BE.ix (300 mg) en TEA-dioxano (3 ml; 4:1). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se añadió en una porción etinil-trimetil-silano (0,14 ml) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente en un vial cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 días. Después de enfriar a ta, la mezcla se repartió entre HCl 1 M y DCM. La fase org. se lavo secuencialmente con agua, NH₄Cl y NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando un sólido de color beige (132 mg; rendimiento del 42 %). EM (IEN, m/z): 383,4 [M+H⁺].

BZ.ii. Éster terc-butílico del ácido rac-(9-etinil-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

Una solución del intermedio BZ.i (115 mg) en THF (2 ml) se trató con TBAF (1 M en THF; 0,33 ml) a ta. Después de 15 min, la mezcla se concentró, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando un sólido de color amarillo (82 mg; rendimiento del 88 %).

EM (IEN, m/z): 311,6 [M+H⁺].

BZ.iii. Éster terc-butílico del ácido rac-(9-etil-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-carbámico:

Una solución del intermedio BZ.ii (40 mg) en MeOH (1 ml) se hidrogenó sobre Pd/C durante 2 h. La suspensión se filtró usando un filtro de fibra de vidrio. La torta de filtro se lavó con DCM/MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido de color amarillo pálido (37 mg; rendimiento del 91 %).

EM (IEN, m/z): 315,3 [M+H⁺].

BZ.iv. rac-1-amino-9-etil-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio BZ.iii. (30 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (13 mg, rendimiento del 64 %).

EM (IEN, m/z): 215,5 [M+H⁺].

Preparación CA: *rac*-1-amino-9-etinil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio BZ.ii (40 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (20 mg; rendimiento del 74 %).
EM (IEN, m/z): 211,3 [M+H⁺].

5 Preparación CB: Éster metílico del ácido *rac*-(1*R,2*R**)-1-amino-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico:**

*CB.i. Éster metílico del ácido (2*S**,3*R**)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-propiónico:*

10 Partiendo de éster metílico del ácido (*E*)-3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acrílico (7,07 g; preparado de forma análoga del *n*-butil éster correspondiente descrito en el documento WO 2008/128953) y procediendo de forma análoga a la preparación del intermedio BQ.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un material semi-sólido de color amarillo claro (7,621 g; rendimiento del 84 %).
EM (IEN, m/z): 395,4 [M+H⁺].

15 *CB.ii. Éster metílico del ácido *rac*-(1*R**,3*R**)-1-terc-butoxicarbonilamino-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico:*

Partiendo del intermedio CB.i (4,60 g) y usando el procedimiento H, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (81 mg; rendimiento del 19 %).
EM (IEN, m/z): 363,4 [M+H⁺].

20 *CB.iii. Éster metílico del ácido *rac*-(1*R**,2*R**)-1-amino-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico:*

Partiendo del intermedio CB.ii. (100 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (58 mg; rendimiento del 80 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,71 (dd, J = 9,4, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,83 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

25 Preparación CC: *rac*-(1*R,2*R**)-1-amino-9-fluoro-2-hidroximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:**

*CC.i. Éster terc-butílico del ácido *rac*-((1*R**,3*R**)-9-fluoro-2-hidroximetil-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-carbámico:*

30 Partiendo del intermedio CB.ii (200 mg) y usando el procedimiento A, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (112 mg; rendimiento del 61 %).
EM (IEN, m/z): 335,4 [M+H⁺].

*CC.ii. *rac*-(1*R**,2*R**)-1-amino-9-fluoro-3-hidroximetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:*

Partiendo del intermedio CC.i (104 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (60 mg; rendimiento del 82 %).
EM (IEN, m/z): 235,1 [M+H⁺].

35 Preparación CD: *rac*-(1*R,2*S**)-1-amino-9-fluoro-2-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:**

*CD.i. Éster terc-butílico del ácido *rac*-((1*R**,2*S**)-9-fluoro-2-metil-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-carbámico:*

40 Partiendo del intermedio CC.i (495 mg) y usando el procedimiento H, se formó el intermedio mesilato y se hizo reaccionar adicionalmente después de un tratamiento habitual. Se disolvió en DME (25 ml) y se calentó a reflujo en presencia de NaI (710 mg). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se trató con Bu₃SnH (0,96 ml) y se calentó a reflujo adicionalmente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó en éter y se agitó en presencia de KF ac. al 8 % durante 16 h. La mezcla se filtró. Las dos fases se separaron y la fase ac. se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (1:1 de Hept/AE a 0:1), proporcionando un sólido incoloro (374 mg; rendimiento del 79 %).
45 EM (IEN, m/z): 319,3 [M+H⁺].

*CD.ii. *rac*-(1*R**,3*S**)-1-amino-9-fluoro-2-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:*

50 Partiendo del intermedio CD.i (370 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (198 mg; rendimiento del 78 %).
EM (IEN, m/z): 218,9 [M+H⁺].

Preparación CE: *rac*-(1*R,2*R**)-1-amino-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ilmetil éster del metanosulfónico:**

CE.i. rac-(1*R**,2*R**)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

- 5 Partiendo del intermedio CC.i (200 mg) y usando el procedimiento H, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (285 mg; rendimiento del 100 %).
EM (IEN, m/z): 413,3 [M+H⁺].

CE.ii. rac-(1*R**,2*R**)-1-amino-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

- 10 Partiendo del intermedio CE.i (280 mg) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma beige (140 mg; rendimiento del 77 %).
EM (IEN, m/z): 313,5 [M+H⁺].

Preparación CF: (S)-1-amino-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

- 15 El Intermedio C se separó por HPLC prep. quiral (Columna: Daicel, ChiralPak IA, 20 x 250 mm; eluyente: EtOH al 5 % en MeCN + DEA al 0,1 %; flujo: 16,00 ml/min). El compuesto del título se obtuvo como el primer compuesto de elución (*t_R* = 7,36 min). La estereoquímica absoluta se asignó en base a la RMN de la amida de Mosher correspondiente. EM (IEN, m/z): 205,2 [M+H⁺].

Preparación CG: (R)-1-amino-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

- 20 El Intermedio C se separó por HPLC prep. quiral (Columna: Daicel, ChiralPak IA, 20 x 250 mm; eluyente: EtOH al 5 % en MeCN + DEA al 0,1 %; flujo: 16,00 ml/min). El compuesto del título se obtuvo como el segundo compuesto de elución (*t_R* = 8,94 min). La estereoquímica absoluta se asignó en base a la RMN de la amida de Mosher correspondiente.
EM (IEN, m/z): 205,2 [M+H⁺].

Preparación CH: 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil éster del ácido metanosulfónico:

Este intermedio se preparó de forma análoga a la Preparación BX, etapas BX.i a BX.iii, usando, no obstante, el complejo (S,S)-(salen)Co^{II}.
Los datos analíticos fueron idénticos a los del compuesto de la Preparación BX.

Preparación CI: (RS)-6-amino-7-fluoro-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona:

- 30 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en la Preparación AD, usando, no obstante, NMO y K₂OsO₄ como agente de dihidroxilación (Cha, J.K., Chem. Rev. (1995), 95, 1761-1795) en la primera etapa.
Los datos analíticos fueron idénticos a los del compuesto de la Preparación AD.

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

- 35 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y H y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (39 mg; rendimiento del 18 %).
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,71 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,81 (m, 2H).
40 EM (IEN, m/z): 479,3 [M+H⁺].

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

- Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y I y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (35 mg; rendimiento del 16 %).
45 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,71 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8,4,7 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,83 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 479,3 [M+H⁺].

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

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y J y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (34 mg; rendimiento del 15 %).

- 5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,56 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 9,7, 0,9 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 1,90 (m, 3H).
EM (IEN, m/z): 495,3 [M+H⁺].

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

- 10

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y K y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (79 mg; rendimiento del 35 %).

- 15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,55 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 9,4, 0,6 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,72 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,84 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 495,3 [M+H⁺].

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

- 20 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y N y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (31 mg; rendimiento del 37 %).
EM (IEN, m/z): 481,1 [M+H⁺].

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

- 25 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y S y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (94 mg; rendimiento del 47 %).
EM (IEN, m/z): 440,5 [M+H⁺].

Ejemplo 7: (1*RS*)-1-(2-({[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

- 30 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones B y P y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (45 mg; rendimiento del 28 %).
EM (IEN, m/z): 466,2 [M+H⁺].

Ejemplo 8: (1*RS*)-9-fluoro-1-(2-({[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

- 35 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones B y O y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (50 mg; rendimiento del 29 %).
EM (IEN, m/z): 495,1 [M+H⁺].

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

- 40 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones B y Q y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (47 mg; rendimiento del 20 %).
EM (IEN, m/z): 479,2 [M+H⁺].

Ejemplo 10: (1*RS*)-9-fluoro-1-(2-({[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

- 45 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones B y N y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (38 mg; rendimiento del 16 %).
EM (IEN, m/z): 494,9 [M+H⁺].

Ejemplo 11: (1*RS*)-9-fluoro-1-(2-({[(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

- 50 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones B y R y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (29 mg; rendimiento del 19 %).
EM (IEN, m/z): 440,5 [M+H⁺].

Ejemplo 12: (1*RS*)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (42 mg; rendimiento del 45 %).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,62 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,50 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,76 (m, 4H).
EM (IEN, m/z): 479,2 [M+H⁺].

Ejemplo 13: (1*RS*)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (48 mg; rendimiento del 50 %).

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,69 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 8,2, 3,2 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 13,5, 8,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,77 (m, 5H).
EM (IEN, m/z): 495,0 [M+H⁺].

Ejemplo 14: (1*RS*)-9-fluoro-1-{2-[(*RS*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y M y usando el procedimiento C, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (13 mg; rendimiento del 12 %).

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,76 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,61 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 1,97 (m, 3H).
EM (IEN, m/z): 481,1 [M+H⁺].

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

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones V y J y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (9 mg; rendimiento del 12 %).

EM (IEN, m/z): 478,0 [M+H⁺].

Ejemplo 16: (4*RS*)-3-fluoro-4-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5] naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones F y O y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (6 mg; rendimiento del 7 %).

EM (IEN, m/z): 496,3 [M+H⁺].

Ejemplo 17: (4*RS*)-3-fluoro-4-{2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones F y N y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (8 mg; rendimiento del 9 %).

EM (IEN, m/z): 496,4 [M+H⁺].

Ejemplo 18: (4*R*)-4-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de la sal diclorhidrato del compuesto de la Preparación D (112 mg) y el compuesto de la Preparación U (153 mg) y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (27 mg; rendimiento del 11 %).

EM (IEN, m/z): 478,1 [M+H⁺].

Ejemplo 19: (4*R*)-4-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de la sal diclorhidrato del compuesto de la Preparación D (78 mg) y el compuesto de la Preparación T (101 mg) y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (17 mg; rendimiento del 11 %).

EM (IEN, m/z): 462,1 [M+H⁺].

Ejemplo 20: (6RS)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones G (93 mg) y U (153 mg) y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (210 mg; rendimiento del 88 %).

EM (IEN, m/z): 478,0 [M+H⁺].

Ejemplo 21: (6RS)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones G y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (276 mg; rendimiento del 70 %).

EM (IEN, m/z): 462,1 [M+H⁺].

Ejemplo 22: (1RS)-9-fluoro-1-(2-[[[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-metil]-amino]-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

El compuesto del Ejemplo 8 se hidrogenó de acuerdo con el procedimiento F, proporcionando un sólido incoloro (10 mg; rendimiento del 23 %).

EM (IEN, m/z): 497,3 [M+H⁺].

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

23.i. Éster terc-butílico del ácido rac-(9-fluoro-4-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-ilmetil)-carbámico:

Una solución del intermedio A.vii de la Preparación A (47 mg, 0,15 mmol) en MeOH (5 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10 %/C (31 mg) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (48 mg; rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 321,3 [M+H⁺].

23.ii. rac-1-aminometil-9-fluoro-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio 23.i y usando el procedimiento B, el intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (29 mg; rendimiento del 88 %).

EM (IEN, m/z): 221,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio 23.ii y el compuesto de la Preparación L y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (8 mg; rendimiento del 14 %).

EM (IEN, m/z): 497,4 [M+H⁺].

Ejemplo 24: (1RS)-9-fluoro-1-(2-[[[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-metil]-amino]-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

El compuesto del Ejemplo 10 se hidrogenó usando el procedimiento F, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (8 mg; rendimiento del 16 %).

EM (IEN, m/z): 497,2 [M+H⁺].

Ejemplo 25: (1RS)-9-fluoro-1-(2-[[[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-metil]-amino]-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

El compuesto del Ejemplo 9 se hidrogenó usando el procedimiento F, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12 mg; rendimiento del 32 %).

EM (IEN, m/z): 481,2 [M+H⁺].

Ejemplo 26: (1RS)-1-(2-[[[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-metil]-amino]-etil)-9-fluoro-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

El compuesto del Ejemplo 7 se hidrogenó usando el procedimiento F, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 mg; rendimiento del 52 %).

EM (IEN, m/z): 468,2 [M+H⁺].

Ejemplo 27: (1RS)-9-fluoro-1-(2-[[[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-metil]-amino]-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

El compuesto del Ejemplo 11 se hidrogenó usando el procedimiento F, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17 mg; rendimiento del 74 %).

EM (IEN, m/z): 442,2 [M+H⁺].

Ejemplo 28: (4*RS*)-3-fluoro-4-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-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 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones E y L y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (7 mg; rendimiento del 18 %).
EM (IEN, m/z): 496,2 [M+H⁺].

Ejemplo 29: (1*RS*)-9-fluoro-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

10 El compuesto del Ejemplo 4 se hidrogenó usando el procedimiento F, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (17 mg; rendimiento del 39 %).
EM (IEN, m/z): 497,2 [M+H⁺].

Ejemplo 30: (1*RS*)-9-fluoro-1-({[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

15 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y O y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (49 mg; rendimiento del 37 %).
EM (IEN, m/z): 481,2 [M+H⁺].

Ejemplo 31: (1*RS*)-1-({[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

20 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y P y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (33 mg; rendimiento del 27 %).
EM (IEN, m/z): 452,2 [M+H⁺].

Ejemplo 32: (1*RS*)-9-fluoro-1-({[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

25 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y Q y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (35 mg; rendimiento del 27 %).
EM (IEN, m/z): 465,2 [M+H⁺].

Ejemplo 33: (1*RS*)-9-fluoro-1-({[(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

30 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y R y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (17 mg; rendimiento del 15 %).
EM (IEN, m/z): 426,2 [M+H⁺].

Ejemplo 34: (*RS*)-4-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona:

35 Partiendo del compuesto de las Preparaciones W y AF y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (13 mg; rendimiento del 8 %).
EM (IEN, m/z): 478,0 [M+H⁺].

Ejemplo 35: (*RS*)-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

40 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones X y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (30 mg; rendimiento del 24 %).
EM (IEN, m/z): 476,9 [M+H⁺].

Ejemplo 36: (*RS*)-1-({[(*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

45 Partiendo del compuesto de la Preparación A y (5*S*)-3-(4-etoxifenil)-5-[[[metilsulfonil]oxi]metil]-2-oxazolidinona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034) y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (44 mg; rendimiento del 27 %).
EM (IEN, m/z): 472,3 [M+H⁺].

Ejemplo 37: (RS)-9-fluoro-1-({[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AG y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (46 mg; rendimiento del 29 %).

EM (IEN, m/z): 436,1 [M+H⁺].

Ejemplo 38: (RS)-1-({[(R)-3-(4-butil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AH y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (36 mg; rendimiento del 22 %).

EM (IEN, m/z): 450,1 [M+H⁺].

Ejemplo 39: (S)-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones Y y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (90 mg; rendimiento del 23 %).

EM (IEN, m/z): 477,9 [M+H⁺].

Ejemplo 40: (S)-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones Y y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma beige (55 mg; rendimiento del 15 %).

EM (IEN, m/z): 461,9 [M+H⁺].

Ejemplo 41: (S)-4-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones Y y A] y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (10 mg; rendimiento del 2 %).

EM (IEN, m/z): 464,1 [M+H⁺].

Ejemplo 42: (RS)-1-({2-[(RS)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AJ y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (48 mg; rendimiento del 34 %).

EM (IEN, m/z): 467,1 [M+H⁺].

Ejemplo 43: (RS)-1-({2-[(RS)-3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AK y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (42 mg; rendimiento del 30 %).

EM (IEN, m/z): 467,1 [M+H⁺].

Ejemplo 44: (RS)-1-({2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AL y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (20 mg; rendimiento del 14 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,65 (dd, J = 9,4, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,87 (m, 3H), 6,60 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,61 (td, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,39 (t, J = 6,7 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 452,1 [M+H⁺].

Ejemplo 45: (RS)-9-fluoro-1-({2-[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AM y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (24 mg; rendimiento del 17 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,65 (dd, J = 9,7, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (td, J = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 450,1 [M+H⁺].

Ejemplo 46: (RS)-1-({2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AN y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (32 mg; rendimiento del 21 %).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,64 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 (m, 3H), 6,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 1,90 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 466,0 [M+H⁺].

Ejemplo 47: (RS)-9-fluoro-1-({2-[(RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

- 15 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AO y usando el procedimiento C, el intermedio (RS)-9-fluoro-1-({2-[(RS)-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)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (148 mg, rendimiento del 36 %). Dicho intermedio se trató adicionalmente con TFA (4 ml) a reflujo durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NH₄OH ac. La fase org. se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por CC (9:1 de AE/MeOH que contenía NH₄OH al 1 %), proporcionando, después de la trituración en éter/MeOH, un sólido de color beige (55 mg; rendimiento del 17 %).
EM (IEN, m/z): 480,0 [M+H⁺].

Ejemplo 48: (S)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

- 20 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones Z y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (135 mg; rendimiento del 53 %).
RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).
25

Ejemplos 49 y 50: (S)-9-fluoro-1-({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-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona y (R)-9-fluoro-1-({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-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

- 30 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AI y usando el procedimiento C, los compuestos del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo claro (466 mg, 26 %, mezcla de diaestereoisómeros; EM (IEN, m/z): 495,1 [M+H⁺]). Esta mezcla (75 mg) se separó sobre una columna HPLC quiral (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, 5 μm; eluyentes: MeCN y EtOH que contenían el 0,1 % de DEA), proporcionando los diaestereoisómeros correspondientes:
35 Primer compuesto de elución (27 mg): RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,89 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).
Segundo compuesto de elución (20 mg): RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,10 (dd, J = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 2,88 (m, 3H), 1,91 (m, 2H).

Ejemplo 51: (RS)-9-fluoro-1-({3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo clara (69 mg; rendimiento del 59 %).
EM (IEN, m/z): 509,2 [M+H⁺].

Ejemplo 52: (RS)-9-fluoro-1-({3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo clara (60 mg; rendimiento del 53 %).
EM (IEN, m/z): 493,2 [M+H⁺].

Ejemplo 53: (RS)-1-({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-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AB y AF y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo clara (10 mg; rendimiento del 8 %).
EM (IEN, m/z): 476,9 [M+H⁺].

Ejemplo 54: (S)-6-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones Z y J y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (30 mg, rendimiento del 14 %).

EM (IEN, m/z): 464,1 [M+H⁺].

Ejemplo 55: (S)-6-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de la Preparación Z y el intermedio K.iv y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (50 mg; rendimiento del 20 %).

EM (IEN, m/z): 464,3 [M+H⁺].

Ejemplo 56: (RS)-6-{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:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AC y AI y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (98 mg; rendimiento del 28 %).

EM (IEN, m/z): 477,9 [M+H⁺].

Ejemplo 57: (S)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AD y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (70 mg; rendimiento del 29 %).

EM (IEN, m/z): 480,1 [M+H⁺].

Ejemplo 58: (S)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AD y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (85 mg; rendimiento del 34 %).

EM (IEN, m/z): 469,1 [M+H⁺].

Ejemplo 59: (RS)-9-fluoro-1-{2-[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y AM y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (46 mg; rendimiento del 31 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,68 (dd, J = 9,4, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 13,2, 3,2 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 436,2 [M+H⁺].

Ejemplo 60: (RS)-1-{2-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y AQ y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (29 mg; rendimiento del 34 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,65 (dd, J = 9,7, 0,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,87 (m, 3H), 6,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,98 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,91 (m, 3H), 1,92 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 466,2 [M+H⁺].

Ejemplo 61: (RS)-1-{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:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AE y AI y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (110 mg; rendimiento del 46 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,58 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,55 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,08 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,12 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 476,8 [M+H⁺].

Ejemplo 62: (RS)-1-({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:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AE y H y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (90 mg; rendimiento del 39 %).

EM (IEN, m/z): 460,9 [M+H⁺].

Ejemplo 63: (RS)-1-({[(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:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AE y N y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (44 mg; rendimiento del 19 %).

EM (IEN, m/z): 462,9 [M+H⁺].

Ejemplo 64: (R)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AA y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (100 mg; rendimiento del 42 %).

EM (IEN, m/z): 477,8 [M+H⁺].

Ejemplo 65: (R)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AA y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (140 mg; rendimiento del 61 %).

EM (IEN, m/z): 461,9 [M+H⁺].

Ejemplo 66: (S)-7-fluoro-6-((2-hidroxi-etil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo del compuesto del Ejemplo 58 y (terc-butildimetilsililoxi)-acetaldehído y usando el procedimiento E seguido del tratamiento del intermedio obtenido de este modo con TFA ac. (50 %; 2 ml), el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (45 mg; rendimiento del 40 %).

EM (IEN, m/z): 539,9 [M+H⁺].

Ejemplo 67: (S)-7-fluoro-6-((2-hidroxi-etil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo del compuesto del Ejemplo 57 y (terc-butildimetilsililoxi)-acetaldehído y usando el procedimiento E seguido del tratamiento del intermedio obtenido de este modo con TFA ac. (50 %; 2 ml), el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (80 mg; rendimiento del 45 %).

EM (IEN, m/z): 523,9 [M+H⁺].

Ejemplo 68: (RS)-9-fluoro-1-(2-({3-hidroxi-propil}-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

68.i. (RS)-1-(2-({3-(terc-butildimetilsililoxi)-propil}-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del compuesto del Ejemplo 10 y 3-(terc-butildimetilsililoxi)-propionaldehído y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (101 mg; rendimiento del 75 %).

EM (IEN, m/z): 667,4 [M+H⁺].

68.ii. (RS)-9-fluoro-1-(2-({3-hidroxi-propil}-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio 68.i y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (70 mg; rendimiento del 87 %).

EM (IEN, m/z): 553,2 [M+H⁺].

Ejemplo 69: (RS)-9-fluoro-1-(2-((2-hidroxi-etil)-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

69.i. (RS)-1-(2-({2-(terc-butildimetilsililoxi)-etil}-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-9-fluoro-1,3-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del compuesto del Ejemplo 10 y terc-butildimetilsililoxi-acetaldehído y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (100 mg; rendimiento del 76 %).

EM (IEN, m/z): 653,4 [M+H⁺].

69.ii. (RS)-9-fluoro-1-(2-{(2-hidroxi-etil)-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

5 Partiendo del intermedio 69.i y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (54 mg; rendimiento del 69 %).
EM (IEN, m/z): 539,2 [M+H⁺].

Ejemplo 70: (RS)-9-fluoro-1-{3-1(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

10 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y AR y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (175 mg; rendimiento del 73 %).
EM (IEN, m/z): 480,0 [M+H⁺].

Ejemplo 71: (S)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

15 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AD y AR y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (87 mg; rendimiento del 36 %).
EM (IEN, m/z): 481,1 [M+H⁺].

Ejemplo 72: (S)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

20 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AS y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (223 mg; rendimiento del 72 %).
EM (IEN, m/z): 477,2 [M+H⁺].

Ejemplo 73: (S)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

25 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AS y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (259 mg; rendimiento del 87 %).
EM (IEN, m/z): 461,2 [M+H⁺].

Ejemplo 74: (S)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

30 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AS y AR y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (190 mg; rendimiento del 83 %).
EM (IEN, m/z): 462,2 [M+H⁺].

Ejemplo 75: (R)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

35 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AA y AR y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (54 mg; rendimiento del 23 %).
EM (IEN, m/z): 463,0 [M+H⁺].

Ejemplo 76: (S)-4-{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:

40 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AT y J y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (24 mg; rendimiento del 7 %).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,54 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 4,4, 0,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 478,2 [M+H⁺].

45 **Ejemplo 77: (S)-4-{2-[(S)-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:**

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AT y K y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (25 mg; rendimiento del 7 %).
EM (IEN, m/z): 478,2 [M+H⁺].

50

Ejemplo 78: (R)-4-({2-[(S)-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:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones V y K y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (150 mg; rendimiento del 42 %).

EM (IEN, m/z): 478,2 [M+H⁺].

Ejemplo 79: (S)-7-fluoro-6-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AD y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo pálido (195 mg; rendimiento del 79 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,53 (s, 1 H), 8,13 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 12,9, 8,2 Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

Ejemplo 80: (S)-7-fluoro-6-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AD y AV y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (215 mg; rendimiento del 90 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,69 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 81: (RS)-1-({[(S)-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:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AE y O y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (42 mg; rendimiento del 18 %).

EM (IEN, m/z): 463,2 [M+H⁺].

Ejemplo 82: (RS)-1-({[(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:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AE y Q y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (65 mg; rendimiento del 29 %).

EM (IEN, m/z): 447,3 [M+H⁺].

Ejemplo 83: (RS)-1-({3-[(RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AE y AW y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (40 mg; rendimiento del 16 %).

EM (IEN, m/z): 490,9 [M+H⁺].

Ejemplo 84: (RS)-3-fluoro-4-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo del compuesto de la Preparación AX y el intermedio K.iv y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (4 mg; rendimiento del 3 %).

EM (IEN, m/z): 482,2 [M+H⁺].

Ejemplo 85: (S)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AS y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (182 mg; rendimiento del 77 %).

EM (IEN, m/z): 476,9 [M+H⁺].

Ejemplo 86: (S)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AS y AV y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (167 mg; rendimiento del 72 %).

EM (IEN, m/z): 460,9 [M+H⁺].

Ejemplo 87: (S)-1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AS y J y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (82 mg; rendimiento del 27 %).

EM (IEN, m/z): 462,9 [M+H⁺].

Ejemplo 88: (S)-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del compuesto de la Preparación AS y el intermedio K.iv y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (99 mg; rendimiento del 33 %).

EM (IEN, m/z): 463,0 [M+H⁺].

Ejemplo 89: (S)-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AS y AY y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (76 mg; rendimiento del 26 %).

EM (IEN, m/z): 447,0 [M+H⁺].

Ejemplo 90: (RS)-9-fluoro-1-[(3-hidroxi-propil)-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-amino)-metil]-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

90.i. (RS)-1-[(3-(terc-butildimetilsililoxi)-propil)-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-amino)-metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del compuesto del Ejemplo 4 y 3-(terc-butildimetilsililoxi)-propionaldehído y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (82 mg; rendimiento del 87 %).

EM (IEN, m/z): 667,4 [M+H⁺].

90.ii. (RS)-9-fluoro-1-[(3-hidroxi-propil)-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-amino)-metil]-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio 90.i y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo clara (46 mg; rendimiento del 68 %).

EM (IEN, m/z): 553,2 [M+H⁺].

Ejemplo 91: (RS)-9-fluoro-1-[(2-hidroxi-etil)-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-amino)-metil]-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

91.i. (RS)-1-[(2-(terc-butildimetilsililoxi)-etil)-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-amino)-metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del compuesto del Ejemplo 4 y terc-butildimetilsililoxi-acetaldehído y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (55 mg; rendimiento del 59 %).

EM (IEN, m/z): 653,4 [M+H⁺].

91.ii. (RS)-9-fluoro-1-[(2-hidroxi-etil)-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-amino)-metil]-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio 91.i y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (25 mg; rendimiento del 55 %).

EM (IEN, m/z): 539,2 [M+H⁺].

Ejemplo 92: (RS)-9-fluoro-1-[(3-hidroxi-propil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

92.i. (RS)-1-[(3-(terc-butildimetilsililoxi)-propil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-9-fluoro-1,3-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del compuesto del Ejemplo 13 y 3-(terc-butildimetilsililoxi)-propionaldehído y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (62 mg; rendimiento del 46 %).

EM (IEN, m/z): 667,4 [M+H⁺].

92.ii. (RS)-9-fluoro-1-[(3-hidroxi-propil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio 92.i y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (20 mg; rendimiento del 39 %).

EM (IEN, m/z): 553,2 [M+H⁺].

Ejemplo 93: (RS)-9-fluoro-1-((2-hidroxi-etil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

5 93.i. (RS)-1-([2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del compuesto del Ejemplo 13 y *tert*-butildimetilsililo-acetaldehído y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (57 mg; rendimiento del 43 %).
EM (IEN, m/z): 653,4 [M+H⁺].

10 93.ii. (RS)-9-fluoro-1-((2-hidroxi-etil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del intermedio 93.i y usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (15 mg; rendimiento del 32 %).
EM (IEN, m/z): 539,2 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 94:** (RS)-3-fluoro-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AX y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (44 mg; rendimiento del 36 %).
EM (IEN, m/z): 496,2 [M+H⁺].

20 **Ejemplo 95:** (RS)-3-fluoro-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AX y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo clara (43 mg; rendimiento del 37 %).
EM (IEN, m/z): 480,2 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 96:** (RS)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AX y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (53 mg; rendimiento del 44 %).
EM (IEN, m/z): 496,2 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 97:** (RS)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AX y AV y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo clara (44 mg; rendimiento del 38 %).
EM (IEN, m/z): 480,2 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 98:** (RS)-3-fluoro-4-{[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones E y S y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (12 mg; rendimiento del 6 %).
EM (IEN, m/z): 466,2 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 99:** (RS)-3-fluoro-4-{2-[(S)-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:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones E y AI y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (48 mg; rendimiento del 21 %).
EM (IEN, m/z): 496,2 [M+H⁺].

45 **Ejemplo 100:** (RS)-3-fluoro-4-{[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones E y N y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (27 mg; rendimiento del 12 %).
EM (IEN, m/z): 482,2 [M+H⁺].

Ejemplo 101: *(RS)*-3-fluoro-4-({[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones E y O y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (19 mg; rendimiento del 9 %).

EM (IEN, m/z): 482,2 [M+H⁺].

Ejemplo 102: *(RS)*-3-fluoro-4-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones E y H y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (15 mg; rendimiento del 7 %).

EM (IEN, m/z): 480,2 [M+H⁺].

Ejemplo 103: *(RS)*-3-fluoro-4-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones E y I y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (16 mg; rendimiento del 11 %).

EM (IEN, m/z): 480,2 [M+H⁺].

Ejemplo 104: *(R)*-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AZ y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (97 mg; rendimiento del 40 %).

EM (IEN, m/z): 480,2 [M+H⁺].

Ejemplo 105: *(R)*-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AZ y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (81 mg; rendimiento del 32 %).

EM (IEN, m/z): 496,2 [M+H⁺].

Ejemplo 106: *(RS)*-6-({[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AC y O y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (158 mg; rendimiento del 31 %).

EM (IEN, m/z): 464,2 [M+H⁺].

Ejemplo 107: *(RS)*-1-{2-[(*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y AQ y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (20 mg; rendimiento del 23 %).

EM (IEN, m/z): 452,2 [M+H⁺].

Ejemplo 108: *(RS)*-*N*-((*S*)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-3-hidroxi-3-[(*RS*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionamida:

108.i. ácido (RS)-3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-((*RS*))-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propiónico:

Partiendo de una solución del intermedio BA.iii (400 mg; véase la Preparación B) en DCM y por el tratamiento con TFA, el intermedio del título se obtuvo, después de un tratamiento acuoso y trituración con éter, en forma de un sólido incoloro (0,2 g, rendimiento del 56 %).

EM (IEN, m/z): 453,0 [M+H⁺].

108.ii. (RS)-*N*-((*S*)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-3-hidroxi-3-[(*RS*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionamida:

Se añadió gota a gota una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en AE, 0,31 ml) a una solución del compuesto de la Preparación C (0,1 g), el intermedio 108.i (0,22 g) y DIPEA (0,26 ml) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se repartió entre agua y EA. La fase org. se lavó con HCl diluido y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación del producto en bruto usando CC (19:1 de AE/MeOH) dio una mezcla de compuestos diastereoméricos (no se elucidó la relación y estereoquímica relativa) en forma de un sólido incoloro (245 mg). Este intermedio se trató con HCl en MeOH (1,25 M), se agitó a ta durante 1 h, se concentró al vacío, se repartió entre AE

y una solución de bicarbonato. El producto se retiró por precipitación de esta mezcla, se retiró por filtración y se secó a AV, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (20 mg, mezcla de diastereómeros).
EM (IEN, m/z): 525,1 [M+H⁺].

Ejemplo 109: (R)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BC y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (96 mg; rendimiento del 67 %).
EM (IEN, m/z): 477,2 [M+H⁺].

Ejemplo 110: (RS)-6-[[[(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:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AC y N y usando el procedimiento D, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (15 mg; rendimiento del 3 %).
EM (IEN, m/z): 464,2 [M+H⁺].

Ejemplo 111: (R)-7-fluoro-2-metoxi-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BB y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (100 mg; rendimiento del 39 %).
EM (IEN, m/z): 510,2 [M+H⁺].

Ejemplo 112: (R)-7-fluoro-2-metoxi-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BB y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (75 mg; rendimiento del 28 %).
EM (IEN, m/z): 526,2 [M+H⁺].

Ejemplo 113: (1RS)-9-fluoro-1-[(3RS)-3-hidroxi-3-[(5RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino]-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

113.i. 3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído (mezcla de diastereómeros):

A una solución del compuesto de la Preparación BA (0,2 g) y DIPEA (0,23 ml) en DCM (5 ml) a ta se le añadió gota a gota una solución de complejo de SO₃-Pir (0,145 g) en DMSO (0,5 ml) durante 2 min. La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h y se repartió entre agua y DCM. La fase org. se lavó varias veces con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa (se asumió un rendimiento cuantitativo).
EM (IEN, m/z): 437,1 [M+H⁺].

113.ii. (1RS)-9-fluoro-1-[(3RS)-3-hidroxi-3-[(5RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino]-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo del compuesto de la Preparación C y el intermedio 113.i y usando el procedimiento E seguido de escisión de TBDMS usando el procedimiento J, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (21 mg; rendimiento del 9 %).
EM (IEN, m/z): 510,6 [M+H⁺].

Ejemplo 114: (S)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Una solución del compuesto del Ejemplo 48 (33 mg) en MeOH/DCE (5 ml; 4:1) se trató con NaBH₄ (3 mg) durante 30 min, después se inactivó con HCl 1 M (1 ml) y se repartió entre DCM y una solución ac. de NH₄OH. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se purificó por CC (19:1 de AE/MeOH a 9:1 que contenía NH₄OH al 1 %), proporcionando un sólido incoloro (26 mg; rendimiento del 78 %).
EM (IEN, m/z): 480,4 [M+H⁺].

Ejemplo 115: (RS)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones G y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (95 mg, rendimiento del 40 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,9, 7,3 Hz, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 12,9, 3,8 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 10,3, 7,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 479,4 [M+H⁺].

Ejemplo 116: (RS)-9-bromo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

5 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BE y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (10 mg, rendimiento del 9 %).
EM (IEN, m/z): 555,2 [M+H⁺].

Ejemplo 117: (RS)-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-9-carbonitrilo:

10 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BV y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (14 mg, rendimiento del 21 %).
EM (IEN, m/z): 502,5 [M+H⁺].

Ejemplo 118: (RS)-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-9-carbonitrilo:

15 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BV y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (15 mg, rendimiento del 22 %),
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,83 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,92 (m, 5H). EM (IEN, m/z): 503,6 [M+H⁺].

Ejemplo 119: Éster etílico del ácido (R)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-7-carboxílico:

20 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BF y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (910 mg, rendimiento del 66 %).
EM (IEN, m/z): 549,2 [M+H⁺].

Ejemplo 120: (R)-7-hidroximetil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

25 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BG y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (40 mg, rendimiento del 16 %).
EM (IEN, m/z): 507,2 [M+H⁺].

Ejemplo 121: clorhidrato del ácido (R)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-7-carboxílico:

30 Una suspensión del compuesto del Ejemplo 119 (100 mg) en HCl 6 M (0,6 ml) se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en MeOH y se recogió por filtración, proporcionando un sólido de color beige (37 mg; rendimiento del 36 %).
EM (IEN, m/z): 521,5 [M+H⁺].

Ejemplo 122: (R)-7-dimetilaminometil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

35 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BH y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (39 mg; rendimiento del 30 %).
EM (IEN, m/z): 534,5 [M+H⁺].

Ejemplo 123: (R)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-7-pirrolidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

40 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BI y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma beige (50 mg, rendimiento del 27 %).
EM (IEN, m/z): 560,6 [M+H⁺].

Ejemplo 124: (RS)-9-fluoro-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

45 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y BJ y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (87 mg, rendimiento del 60 %).
EM (IEN, m/z): 480,5 [M+H⁺].

50

Ejemplo 125: (RS)-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (84 mg, rendimiento del 49 %).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,04 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,77 (dt, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,77 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).
EM (IEN, m/z): 496,6 [M+H⁺].

Ejemplo 126: (RS)-9-fluoro-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y BL y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (54 mg, rendimiento del 32 %).

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,03 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,4, 0,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,77 (dt, J = 10,5, 7,0 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,77 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).
EM (IEN, m/z): 496,6 [M+H⁺].

Ejemplos 127 y 128: (R)-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona y (S)-9-fluoro-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

- 20 El producto del Ejemplo 13 se separó por HPLC preparativa quiral usando una columna 5 μm (R,R)-Whelk-01 (21,1 x 250 mm) eluyendo con 1:1 de MeCN-EtOH que contenía un 0,1 % de dietilamina con t_R = 7,25 min (compuesto del Ejemplo 127, 100 % de e.e.) y t_R = 10,26 min (compuesto del Ejemplo 128, 100 % de e.e.).

Datos obtenidos para el compuesto del Ejemplo 127:

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,69 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,76 (m, 4H).
EM (IEN, m/z): 495,3 [M+H⁺].

Datos obtenidos para el compuesto del Ejemplo 128:

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 13,2, 8,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,74 (m, 4H).
EM (IEN, m/z): 495,3 [M+H⁺].

Ejemplos 129 y 130: (R)-9-fluoro-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona y (S)-9-fluoro-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:**Primera etapa:**

Partiendo del compuesto del Ejemplo 4 y 3-(*terc*-butildimetilsililo)-propionaldehído y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (82 mg; rendimiento del 87 %).

- 40 EM (IEN, m/z): 667,4 [M+H⁺].

Segunda etapa:

El producto de la primera etapa se separó por HPLC preparativa quiral usando una columna 5 μm (R,R)-Whelk-01 (21,1 x 250 mm) eluyendo con 1:1 de MeCN-EtOH que contenía un 0,1 % de dietilamina con t_R = 7,41 min (compuesto del Ejemplo 129, 100 % de e.e.) y t_R = 10,35 min (compuesto del Ejemplo 130, 100 % de e.e.).

- 45 Datos obtenidos para el compuesto del Ejemplo 129:

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 8,2, 3,2 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 13,5, 8,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 7,9, 7,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,74 (m, 4H).

- 50 EM (IEN, m/z): 495,4 [M+H⁺].

Datos obtenidos para el compuesto del Ejemplo 130: RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 8,5, 3,5 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,75 (m, 4H).

- 55 EM (IEN, m/z): 495,4 [M+H⁺].

Ejemplo 131: (R)-7-fluoro-6-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AA y BJ y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (61 mg, rendimiento del 42 %).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,14 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,58 (s, 3H), 4,44 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 13,2, 3,2 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 10,0, 7,0 Hz, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,49 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 481,4 [M+H⁺].

Ejemplo 132: (R)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AA y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (50 mg, rendimiento del 50 %).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,13 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 12,9, 8,2 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 10,0, 7,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,60 (dd, J = 1,2, 0,6 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 133: (R)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BC y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (54 mg, rendimiento del 45 %).

20 EM (IEN, m/z): 477,2 [M+H⁺].

Ejemplo 134: (R)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BC y AV y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (80 mg, rendimiento del 69 %).

25 EM (IEN, m/z): 461,2 [M+H⁺].

Ejemplo 135: (R)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BC y BJ y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (75 mg, rendimiento del 65 %).

30 EM (IEN, m/z): 462,1 [M+H⁺].

Ejemplo 136: (S)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AS y BL y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (31 mg, rendimiento del 33 %).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,82 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 478,2 [M+H⁺].

Ejemplo 137: (S)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AS y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (143 mg, rendimiento del 60 %).

40 EM (IEN, m/z): 478,2 [M+H⁺].

Ejemplo 138: (R)-3-fluoro-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BM y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (17 mg, rendimiento del 14 %).

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,04 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 8,5, 3,8 Hz, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,83 (m, 5H).
EM (IEN, m/z): 496,3 [M+H⁺].

Ejemplo 139: (R)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-y]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BM y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (10 mg, rendimiento del 8 %).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,37 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,82 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,05 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,79 (m, 4H).
EM (IEN, m/z): 496,6 [M+H⁺].

Ejemplo 140: (R)-3-fluoro-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BM y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (6 mg, 5 %).

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,81 (m, 3H), 5,03 (m, 1H), 4,59 (m, 4H), 4,26 (dd, J = 13,2, 3,8 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,77 (m, 5H).
15 EM (IEN, m/z): 480,6 [M+H⁺].

Ejemplo 141: (R)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BM y AV y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (8 mg, rendimiento del 7 %).

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,59 (m, 4H), 4,25 (dd, J = 13,2, 3,8 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,78 (m, 5H).
EM (IEN, m/z): 480,6 [M+H⁺].

Ejemplo 142: (R)-3-fluoro-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BM y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (24 mg, rendimiento del 20 %).

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,81 (s, 1H), 8,45 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 6,75 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 12,9, 8,5 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 12,9, 3,5 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 10,3, 7,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,67 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 497,4 [M+H⁺].

Ejemplo 143: (R)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BM y BL y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (26 mg, rendimiento del 21 %).

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,81 (s, 1H), 8,45 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,7, 0,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 6,75 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 12,6, 3,5 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,67 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 497,3 [M+H⁺].

Ejemplo 144: (R)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BM y BJ y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (20 mg, rendimiento del 17 %).

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,15 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,75 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,44 (dd, J = 12,9, 8,5 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 12,6, 3,5 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,68 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 481,5 [M+H⁺].

Ejemplo 145: (S)-3-fluoro-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BN y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (16 mg, rendimiento del 13 %).

- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,85 (m, 4H).
55 EM (IEN, m/z): 496,5 [M+H⁺].

Ejemplo 146: (S)-3-fluoro-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BN y T y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (7 mg, rendimiento del 6 %).

EM (IEN, m/z): 480,6 [M+H⁺].

Ejemplo 147: (S)-3-fluoro-4-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BN y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (13 mg, rendimiento del 11 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 6,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 497,6 [M+H⁺].

Ejemplo 148: (S)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BN y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (30 mg, rendimiento del 25 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,04 (ddd, J = 8,5, 4,1, 0,6 Hz, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 13,2, 3,8 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,78 (m, 5H).

EM (IEN, m/z): 496,6 [M+H⁺].

Ejemplo 149: (S)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BN y AV y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (8 mg, rendimiento del 7 %).

EM (IEN, m/z): 480,5 [M+H⁺].

Ejemplo 150: (S)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BN y BL y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma naranja (6 mg, rendimiento del 5 %).

EM (IEN, m/z): 497,4 [M+H⁺].

Ejemplo 151: (S)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BN y BJ y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (11 mg, rendimiento del 9 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,15 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,51 (m, 3H). EM (IEN, m/z): 481,5 [M+H⁺].

Ejemplo 152: (RS)-9-metil-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BO y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (32 mg, rendimiento del 38 %).

EM (IEN, m/z): 491,2 [M+H⁺].

Ejemplo 153: (RS)-9-fluoro-1-(metil-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Una suspensión del compuesto del Ejemplo 152 (20 mg) en MeOH (2 ml) se trató con una solución ac. de formaldehído (37 %; 16 µl) durante 10 min, después se trató con NaBH₃CN (2,5 mg). Después de 3 h de agitación a ta, la mezcla de reacción se recogió en agua y se extrajo con AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La fase org. se filtró y se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por CC (100:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando una espuma incolora (9 mg; rendimiento del 44 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,38 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,22 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,77 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 509,3 [M+H⁺].

Ejemplo 154: (RS)-6-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

5 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AC y H y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (82 mg, rendimiento del 35 %).
EM (IEN, m/z): 462,1 [M+H⁺]

Ejemplo 155: (RS)-6-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

10 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AC y I y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (90 mg, rendimiento del 39 %).
EM (IEN, m/z): 462,1 [M+H⁺].

Ejemplo 156: (RS)-6-({2-[(R)-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:

15 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AC y J y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color pardo (270 mg, rendimiento del 37 %).
EM (IEN, m/z): 478,2 [M+H⁺].

Ejemplo 157: (R)-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

20 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BC y H y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento (59 mg, rendimiento del 26 %).
EM (IEN, m/z): 447,2 [M+H⁺].

Ejemplo 158: (R)-1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

25 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BC y J y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color pardo (81 mg, rendimiento del 35 %).
EM (IEN, m/z): 463,2 [M+H⁺].

Ejemplo 159: (RS)-9-fluoro-1-{4-[(RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-butilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

30 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones C y BP y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (84 mg, rendimiento del 55 %).
EM (IEN, m/z): 509,1 [M+H⁺].

Ejemplo 160: (S)-7-fluoro-6-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

35 Una solución del compuesto del Ejemplo 79 (42 mg) en DCM/MeOH (2:1; 6 ml) se trató con NaBH₄ (3,2 mg). Después de 30 min de agitación a ta, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (1 ml) y se repartió entre DCM y NH₄OH ac. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por CC (19:1 de AE/MeOH a 9:1), proporcionando un sólido de color beige (29 mg; rendimiento del 69 %).
EM (IEN, m/z): 498,2 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 161:** Éster metílico del ácido (1R,2R)-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico y éster metílico del ácido (1S,2S)-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico:

45 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BQ y U y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido de color amarillento (46 mg, rendimiento del 23 %).
EM (IEN, m/z): 535,6 [M+H⁺].

Ejemplo 162: Éster metílico del ácido (1R,2R)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico y éster metílico del ácido (1S,2S)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico:

50 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BQ y AU y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido incoloro (67 mg, rendimiento del 32 %).

EM (IEN, m/z): 535,7 [M+H⁺].

Ejemplo 163: (1*R*,2*R*)-2-hidroximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y (1*S*,2*S*)-2-hidroximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

- 5 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BR y U y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido incoloro (99 mg, rendimiento del 54 %).
EM (IEN, m/z): 507,2 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 164:** (1*R*,2*R*)-2-hidroximetil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y (1*S*,2*S*)-2-hidroximetil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BR y AU y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido incoloro (110 mg, rendimiento del 60 %).
EM (IEN, m/z): 507,2 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 165:** (1*R*,2*R*)-2-metoximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y (1*S*,2*S*)-2-metoximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BS y U y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido incoloro (20 mg, rendimiento del 32 %).
EM (IEN, m/z): 521,6 [M+H⁺].

20 **Ejemplo 166:** (1*R*,2*S*)-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y (1*S*,2*R*)-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BT y U y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido incoloro (56 mg, rendimiento del 38 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 9,4, 0,6 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 9,4, 1,5 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,05 (td, J = 8,5, 6,2 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,87 (m, 5H), 1,56 (d, J = 6,7 Hz, 3H). EM (IEN, m/z): 491,3 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 167:** (1*R*,2*S*)-2-metil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y (1*S*,2*R*)-2-metil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BT y AU y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido incoloro (59 mg, rendimiento del 40 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,60 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,4, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 14,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,98 (td, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 4,80 (dt, J = 6,4, 1,8 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,05 (td, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,79 (m, 5H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
EM (IEN, m/z): 491,3 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 168:** (1*R*,2*S*)-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y (1*S*,2*R*)-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BT y BK y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido incoloro (42 mg, rendimiento del 24 %).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,77 (m, 5H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
EM (IEN, m/z): 492,3 [M+H⁺].

Ejemplo 169: (1*R*,2*S*)-2-metil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y (1*S*,2*R*)-2-metil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

50 Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BT y BL y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido incoloro (43 mg, rendimiento del 24 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,10 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,4, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 6,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,75 (dt, J = 10,5, 7,3 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,87 (m, 5H), 1,57 (dd, J = 6,4, 1,2 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 492,4 [M+H⁺].

Ejemplo 170: (1*R*,2*R*)-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y (1*S*,2*S*)-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BU y U y usando el procedimiento E, se obtuvo una mezcla de los compuestos del título en forma de una espuma incolora (22 mg, rendimiento del 46 %).

EM (IEN, m/z): 535,6 [M+H⁺].

Ejemplo 171: (*R*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona:

Partiendo del compuesto del Ejemplo 132 y procediendo de forma análoga a Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (rendimiento del 36 %).

EM (IEN, m/z): 499,4 [M+H⁺].

Ejemplo 172: *N*-((*RS*)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-*N*-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-acetamida y (*RS*)-1-{3-[(*R*)-3-(4-acetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-propilamino}-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Una solución del compuesto del Ejemplo 13 (20 mg) y DIPEA (14 µl) se hizo reaccionar a 0 °C con Ac₂O (6 µl). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por CC (DCM/MeOH/NH₄OH; 1000:50:4), proporcionando una mezcla 1:1 de los dos *N*-acetatos posibles en forma de una espuma de color blanquecino (18 mg; rendimiento del 83 %).

EM (IEN, m/z): 537,5 [M+H⁺].

Ejemplo 173: (*S*)-4-hidroxi-4-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona:

A una solución del compuesto de la Preparación BD (75 mg) en EtOH (3 ml) se le añadieron el compuesto de la Preparación AP (89 mg, 1,5 equiv.) y K₂CO₃ (65 mg, 3 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y DCM-MeOH (9:1). Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo dos veces más con DCM-MeOH (9:1). Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (26 mg, rendimiento del 26 %).

EM (IEN, m/z): 494,2 [M+H⁺].

Ejemplo 174: (*RS*)-9-fluoro-1-hidroxi-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de 4-metilbencenosulfonato de 9-fluoro-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il]metilo (preparado de acuerdo con el documento EP 1980251) y el compuesto de la Preparación AP y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (85 mg, rendimiento del 65 %).

EM (IEN, m/z): 511,2 [M+H⁺].

Ejemplo 175: (*RS*)-1-({[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]metil]-amino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AE y BW y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (70 mg; rendimiento del 20 %).

EM (IEN, m/z): 464,4 [M+H⁺].

Ejemplo 176: (*RS*)-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones AE y BX y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (130 mg; rendimiento del 36 %).

EM (IEN, m/z): 478,2 [M+H⁺].

Ejemplo 177: (RS)-9-cloro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BY y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (31 mg; rendimiento del 58 %).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,33 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,4, 3,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,78 (m, 5H).
EM (IEN, m/z): 512,3 [M+H⁺].

Ejemplo 178: (RS)-9-cloro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BY y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (14 mg; rendimiento del 26 %).

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,73 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 13,2, 3,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,86 (m, 5H).
EM (IEN, m/z): 511,3 [M+H⁺].

Ejemplo 179: (RS)-9-etil-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones BZ y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (11 mg; rendimiento del 36 %).

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,56 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,37 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,80 (m, 4H), 1,71 (m, 5H), 1,29 (m, 3H).
EM (IEN, m/z): 505,5 [M+H⁺].

Ejemplo 180: (RS)-9-etinil-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CA y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (10 mg; rendimiento del 21 %).

EM (IEN, m/z): 501,2 [M+H⁺].

Ejemplo 181: Éster metílico del ácido (1R*,2R*)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolina-2-carboxílico:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CB y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (23 mg; rendimiento del 20 %).

EM (IEN, m/z): 553,6 [M+H⁺].

Ejemplo 182: (1R*,2R*)-9-fluoro-2-hidroximetil-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CC y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanco (44 mg; rendimiento del 38 %).

EM (IEN, m/z): 525,3 [M+H⁺].

Ejemplo 183: (1R*,2S*)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CD y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (12 mg; rendimiento del 10 %).

EM (IEN, m/z): 509,3 [M+H⁺].

Ejemplo 184: (1R*,2S*)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CD y AU y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (21 mg; rendimiento del 18 %).

EM (IEN, m/z): 509,3 [M+H⁺].

Ejemplo 185: (1*R**,2*S**)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CD y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (64 mg; rendimiento del 55 %).

EM (IEN, m/z): 510,3 [M+H⁺].

Ejemplo 186: clorhidrato del ácido (1*R**,2*R**)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico:

Una solución del compuesto del Ejemplo 181 (20 mg) en dioxano (1 ml) se trató con HCl ac. (37 %; 0,142 ml) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en AE/MeOH (4:1), se filtró, se lavó con TBME y se secó a AV, proporcionando un sólido de color gris (6 mg; rendimiento del 29 %).

EM (IEN, m/z): 539,2 [M+H⁺].

Ejemplo 187: (*RS*)-9-fluoro-1-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-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 2 (60 mg) en MeOH/AcOH (1:1, 2 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (133 mg) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y se lavó abundantemente con MeOH y MeOH/DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua y NH₄OH ac. al 28 %, se filtró, se lavó con agua y TBME y se secó a presión reducida, proporcionando una espuma de color blanquecino (45 mg; rendimiento del 75 %).

EM (IEN, m/z): 481,5 [M+H⁺].

Ejemplo 188: (1*R**,2*S**)-2-aminometil-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

188.i. (1R,2S*)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:*

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CE y U y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (79 mg; rendimiento del 30 %).

EM (IEN, m/z): 603,3 [M+H⁺].

188.ii. (1R,2S*)-2-azidometil-9-fluoro-1-{3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:*

Se añadió NaN₃ (25 mg) a una solución del intermedio 188.i (77 mg) en DMF (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadieron agua y AE y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo una vez más con AE y las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por CC (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando una espuma de color amarillo claro (57 mg; rendimiento del 81 %).

EM (IEN, m/z): 550,5 [M+H⁺].

188.iii. (1R,2S*)-2-aminometil-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:*

Una solución del intermedio 188.ii (57 mg) en THF (1,5 ml) se trató con PPh₃ (30 mg) y agua (19 µl). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche, se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM. La fase de DCM se extrajo con HCl 1 M y la fase ac. se basificó con NH₄OH. La fase ac. se extrajo con DCM/MeOH (9:1) y las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por CC (1000:100:8 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando una espuma de color amarillo claro (26 mg; rendimiento del 48 %).

EM (IEN, m/z): 524,3 [M+H⁺].

Ejemplo 189: (*S*)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CF y BJ y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (52 mg; rendimiento del 32 %).

EM (IEN, m/z): 480,5 [M+H⁺].

Ejemplo 190: (*S*)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CF y AR y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (64 mg; rendimiento del 34 %).

EM (IEN, m/z): 480,5 [M+H⁺].

Ejemplo 191: (S)-9-fluoro-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CF y BL y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (53 mg; rendimiento del 27 %).

EM (IEN, m/z): 496,1 [M+H⁺]

Ejemplo 192: (S)-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CF y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (73 mg; rendimiento del 38 %).

EM (IEN, m/z): 496,6 [M+H⁺].

Ejemplo 193: (R)-9-fluoro-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CG y BJ y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (56 mg; rendimiento del 34 %).

EM (IEN, m/z): 480,6 [M+H⁺].

Ejemplo 194: (R)-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CG y AR y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino (71 mg; rendimiento del 38 %).

EM (IEN, m/z): 480,6 [M+H⁺].

Ejemplo 195: (R)-9-fluoro-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CG y BL y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (52 mg; rendimiento del 27 %).

EM (IEN, m/z): 496,5 [M+H⁺].

Ejemplo 196: (R)-9-fluoro-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CG y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (55 mg; rendimiento del 28 %).

EM (IEN, m/z): 496,6 [M+H⁺].

Ejemplo 197: (RS)-9-fluoro-1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y CH y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (40 mg; rendimiento del 22 %).

EM (IEN, m/z): 496,6 [M+H⁺].

Ejemplo 198: (RS)-9-fluoro-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones A y BX y usando el procedimiento C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (10 mg; rendimiento del 11 %).

EM (IEN, m/z): 496,4 [M+H⁺].

Ejemplo 199: (RS)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Partiendo de los compuestos de las Preparaciones CI y BK y usando el procedimiento E, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (650 mg; rendimiento del 26 %).

EM (IEN, m/z): 497,5 [M+H⁺].

Ejemplo 200: (RS)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Una solución del compuesto de la Preparación CI (0,2 g, 0,975 mmol) y el compuesto de la Preparación BK (0,3 g, 0,975 mmol) en DCE/MeOH (1:1, 8 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadió NaBH₄ (110 mg) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se inactivó con HCl 1 M y se repartió entre DCM y NH₄OH diluido. La fase org. se

secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por CC (19:1 de DCM/MeOH que contenía NH_4OH al 1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color rosa claro (78 mg; rendimiento del 16 %). EM (IEN, m/z): 499,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 201: Diclorhidrato de (RS)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

201.i. Éster terc-butílico del ácido ((RS)-7-fluoro-3-oxo-5,6-dihidro-3H-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-6-il)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-carbámico:

Una suspensión del compuesto del Ejemplo 199 (0,6 g, 1,2 mmol) en DCM (10 ml), MeOH (2 ml) y THF (5 ml) se trató con Boc_2O (526 mg, 2 equiv.) y se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por CC (AE), dando el intermedio deseado en forma de una espuma beige (0,61 g, rendimiento del 85 %).

EM (IEN, m/z): 597,7 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

201.ii. Éster terc-butílico del ácido ((RS)-7-fluoro-3-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-6-il)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-carbámico:

Una solución del intermedio 201.i (610 mg) en MeOH/DCM (4:1; 20 ml) se trató con NaBH_4 (77 mg, 2 equiv.) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se inactivó con HCl 1 M y se repartió entre DCM y NH_4OH diluido. La fase org. se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por CC (AE). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma beige (410 mg; rendimiento del 67 %).

EM (IEN, m/z): 599,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

201.iii. Éster terc-butílico del ácido ((R)-7-fluoro-1-metil-3-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-6-il)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-carbámico:

Una solución del intermedio 201.ii (100 mg) en MeOH (3 ml) se trató con AcOH (0,019 ml), formaldehído ac. (37 %, 0,026 ml) y NaCNBH_3 (30 mg). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con AE y agua y la fase org. se lavó con NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se cristalizó en éter, dando el intermedio deseado en forma de un sólido incoloro (0,075 g, rendimiento del 73 %).

EM (IEN, m/z): 613,7 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

201.iv. Diclorhidrato de (RS)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Una suspensión del intermedio 201.iii (0,068 g, 0,1 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 1 ml) se agitó a ta durante 15 min. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el sólido se lavó con éter y se secó a AV. La sal del título se aisló en forma de un sólido de color gris (0,068 g; cuant.).

EM (IEN, m/z): 513,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 202: Diclorhidrato de (RS)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

202.i. Éster terc-butílico del ácido ((R)-7-fluoro-1-(3-hidroxipropil)-metil-3-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-6-il)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-carbámico:

Una solución del intermedio 201.ii (100 mg) en MeOH (3 ml) se trató con AcOH (0,019 ml), formaldehído ac. (37 %, 0,026 ml) y 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-propanal (88 mg, comercial). La mezcla se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se diluyó con AE y agua y la fase org. se lavó con NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por CC (AE), dando el intermedio deseado en forma de un aceite amarillento (0,11 g, rendimiento del 62 %).

EM (IEN, m/z): 771,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

202.ii. Diclorhidrato de (RS)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-de]quinoxalin-3-ona:

Una suspensión del intermedio 202.i (0,11 g, 0,14 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 1,5 ml) se agitó a ta durante 15 min. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el sólido se lavó con éter y se secó a AV. La sal del título se aisló en forma de un sólido de color gris (0,071 g; rendimiento del 78 %).

EM (IEN, m/z): 557,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

- 5 Se determinaron las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC; mg/l) en un caldo de Mueller-Hinton ajustado en cationes mediante un procedimiento de microdilución siguiendo la descripción dada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", estándar aprobado, 7ª Ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7- A7, Wayne, PA, Estados Unidos, 2006.

Resultados:

- 10 Todos los compuestos de Ejemplo se ensayaron frente a varias bacterias Gram positivas y Gram negativas tales como *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. pneumonia*, *M. catarrhalis*, *A. baumannii*, *E.coli* o *P. aeruginosa*.

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

Ejemplo N°	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894	Ejemplo N°	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894
1	≤0,031	2	≤0,031
3	≤0,031	4	≤0,031
5	≤0,031	6	0,125
7	≤0,031	8	≤0,031
9	≤0,031	10	≤0,031
11	0,063	12	≤0,031
13	≤0,031	14	≤0,031
15	≤0,031	16	≤0,031
17	≤0,031	18	≤0,031
19	≤0,031	20	≤0,031
21	≤0,031	22	≤0,031
23	≤0,031	24	≤0,031
25	≤0,031	26	0,25
27	0,5	28	≤0,031
29	≤0,031	30	0,031
31	16	32	0,031
33	16	34	≤0,031
35	≤0,031	36	8
37	1	38	16
39	≤0,031	40	0,125
41	0,5	42	2
43	1	44	0,125
45	0,063	46	≤0,031
47	≤0,031	48	≤0,031

(continuación)

Ejemplo N°	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894	Ejemplo N°	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894
49	≤0,031	50	≤0,031
51	≤0,031	52	≤0,031
53	≤0,031	54	0,25
55	≤0,031	56	≤0,031
57	≤0,031	58	≤0,031
59	4	60	≤0,031
61	≤0,031	62	≤0,031
63	0,031	64	≤0,031
65	≤0,031	66	≤0,031
67	≤0,063	68	≤0,031
69	≤0,031	70	≤0,031
71	≤0,031	72	≤0,031
73	≤0,031	74	≤0,031
75	≤0,031	76	≤0,031
77	0,031	78	≤0,031
79	≤0,031	80	≤0,031
81	≤0,031	82	0,25
83	≤0,031	84	0,063
85	≤0,031	86	≤0,031
87	≤0,031	88	≤0,031
89	0,063	90	≤0,031
91	≤0,031	92	≤0,031
93	≤0,031	94	≤0,031
95	≤0,031	96	≤0,031
97	≤0,031	98	0,25
99	≤0,031	100	0,031
101	≤0,031	102	≤0,031
103	≤0,031	104	≤0,031
105	≤0,031	106	≤0,031
107	8	108	≤0,031
109	≤0,031	110	≤0,031

(continuación)

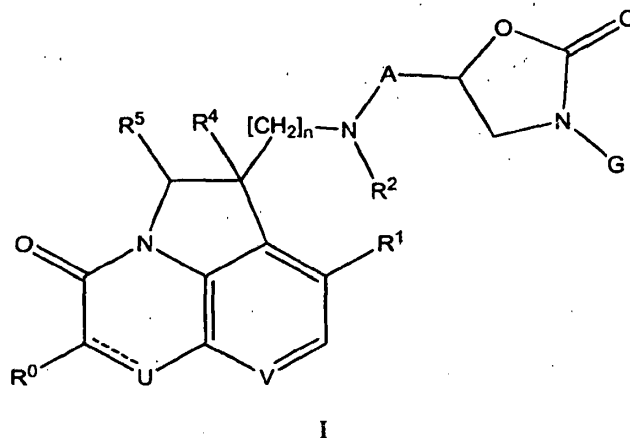
Ejemplo N°	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894	Ejemplo N°	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894
111	0,125	112	≤0,031
113	≤0,031	114	≤0,031
115	≤0,031	116	≤0,031
117	≤0,031	118	≤0,031
119	≤0,031	120	0,125
121	0,125	122	0,5
123	0,125	124	≤0,031
125	≤0,031	126	≤0,031
127	≤0,031	128	≤0,031
129	≤0,031	130	≤0,031
131	≤0,031	132	≤0,031
133	≤0,031	134	≤0,031
135	≤0,031	136	≤0,031
137	≤0,031	138	≤0,031
139	≤0,031	140	≤0,031
141	≤0,031	142	≤0,031
143	≤0,031	144	≤0,031
145	≤0,031	146	≤0,031
147	≤0,031	148	≤0,031
149	≤0,031	150	≤0,031
151	≤0,031	152	≤0,031
153	≤0,031	154	≤0,031
155	≤0,031	156	≤0,031
157	2	158	≤0,031
159	≤0,031	160	≤0,031
161	0,125	162	0,25
163	0,031	164	0,031
165	0,125	166	≤0,031
167	≤0,031	168	≤0,031
169	≤0,031	170	0,25
171	≤0,031	172	0,25
173	0,125	174	≤0,031

(continuación)

Ejemplo N°	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894	Ejemplo N°	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894
175	≤0,031	176	≤0,031
177	≤0,031	178	≤0,031
179	≤0,031	180	≤0,031
181	≤0,031	182	≤0,031
183	≤0,031	184	≤0,031
185	≤0,031	186	0,5
187	≤0,031	188	≤0,031
189	≤0,031	190	≤0,031
191	≤0,031	192	≤0,031
193	≤0,031	194	≤0,031
195	≤0,031	196	≤0,031
197	≤0,031	198	≤0,031
199	≤0,031	200	≤0,031
201	≤0,031	202	0,063

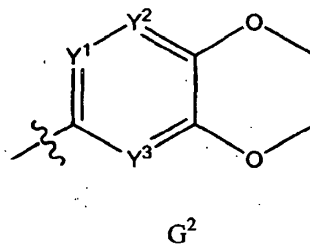
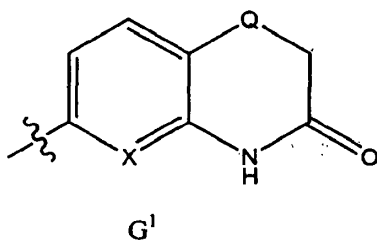
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

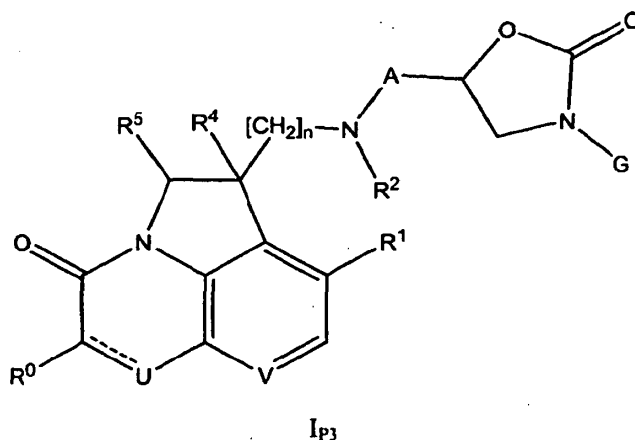
- 5 "-----" es un enlace o está ausente;
 R^0 representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C_1-C_3),
 R^1 representa H, halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_3) o etinilo;
U representa CH o N cuando "-----" es un enlace, o, en caso de que "-----" esté ausente, U representa CH_2 , NH o NR^9 ;
10 V representa CH, CR^6 o N;
 R^2 representa H, alquilcarbonilo (C_1-C_3) o un grupo de la fórmula $-CH_2-R^3$;
 R^3 representa H, alquilo (C_1-C_3) o hidroxialquilo (C_1-C_3);
 R^4 representa H o, en los casos en los que n no es 0 y R^5 es H, también puede representar OH;
 R^5 representa H, alquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3),
15 carboxi o alcóxicarbonilo (C_1-C_3);
 R^6 representa hidroxialquilo (C_1-C_3), carboxi, alcóxicarbonilo (C_1-C_3) o un grupo $-(CH_2)_q-NR^7R^8$ en el que q es 1, 2 o 3 y cada uno de R^7 y R^8 representa independientemente H o alquilo (C_1-C_3) o R^7 y R^8 forman junto con el átomo de nitrógeno que los lleva un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;
 R^9 representa alquilo (C_1-C_3), 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo o 3-hidroxi-propilo;
20 A representa $-(CH_2)_p-$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$ o $-COCH_2CH(OH)-$;
G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_3) y un halógeno, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G^1 y G^2 que se indican a continuación



- 25 en las que
Q es O o S y X es CH o N; y
cada uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 representa CH, o cada uno de Y^1 e Y^3 representa CH e Y^2 representa N, o
 Y^1 representa N, Y^2 representa CH o N e Y^3 representa CH, o cada uno de Y^1 e Y^2 representa CH e Y^3
representa N; y
30 n es 0 cuando A representa $-CH_2CH_2CH(OH)-$ o $-COCH_2CH(OH)-$, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa $(CH_2)_p$,
siendo p 1, 2, 3 o 4, con la condición de que la suma de n y p sea entonces 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula I_{P3}



en la que

"-----" es un enlace o está ausente;

R⁰ representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C₁-C₃);

R¹ representa H, halógeno (particularmente F o Br), ciano o alquilo (C₁-C₃);

U representa CH o N cuando "-----" es un enlace, o, en caso de que "-----" esté ausente, U representa CH₂ o NH;

V representa CH, CR⁶ o N;

R² representa H, alquilcarbonilo (C₁-C₃) o un grupo de la fórmula -CH₂-R³;

R³ representa H, alquilo (C₁-C₃) o hidroalquilo (C₁-C₃);

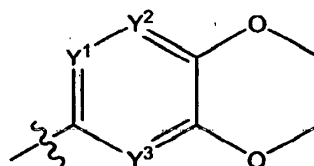
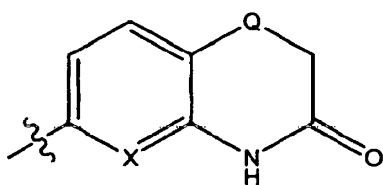
R⁴ representa H o, en los casos en los que n no es 0 y R⁵ es H, también puede representar OH;

R⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), hidroalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) o alcóxicarbonilo (C₁-C₃);

R⁶ representa hidroalquilo (C₁-C₃), carboxi, alcóxicarbonilo (C₁-C₃) o un grupo -(CH₂)_q-NR⁷R⁸ en el que q es 1, 2 o 3 y cada uno de R⁷ y R⁸ representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃) o R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de nitrógeno que los lleva un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

A representa -(CH₂)_p-, -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃) y un halógeno, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G² que se indican a continuación



en las que

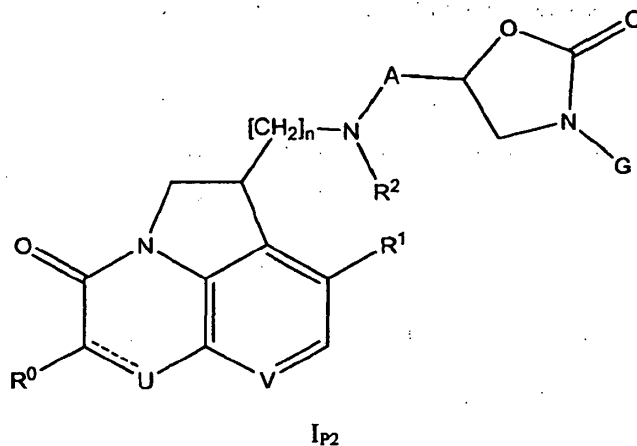
Q es O o S y X es CH o N; y

cada uno de Y¹, Y² e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y³ representa CH e Y² representa N, o Y¹ representa N, Y² representa CH o N e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y² representa CH e Y³ representa N; y

n es 0 cuando A representa -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa (CH₂)_p, siendo p 1, 2, 3 o 4, con la condición de que la suma de n y p sea entonces 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula I_{P2}



en la que

"-----" es un enlace o está ausente;

R⁰ representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C₁-C₃);

R¹ representa H o halógeno;

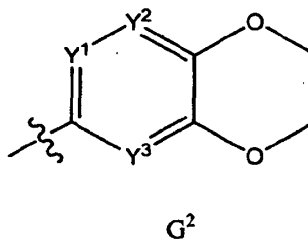
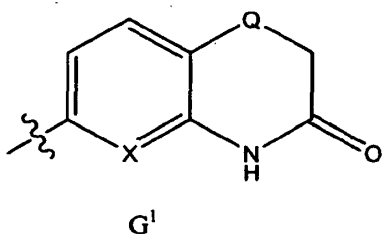
U representa CH o N, o, en caso de que "-----" esté ausente, U representa CH₂ o NH;

V representa CH o N;

R² representa H o un grupo de la fórmula -CH₂-R³, siendo R³ H, alquilo (C₁-C₃) o hidroxialquilo (C₁-C₃);

A representa -(CH₂)_p-, -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃) y un halógeno, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G² que se indican a continuación



en las que

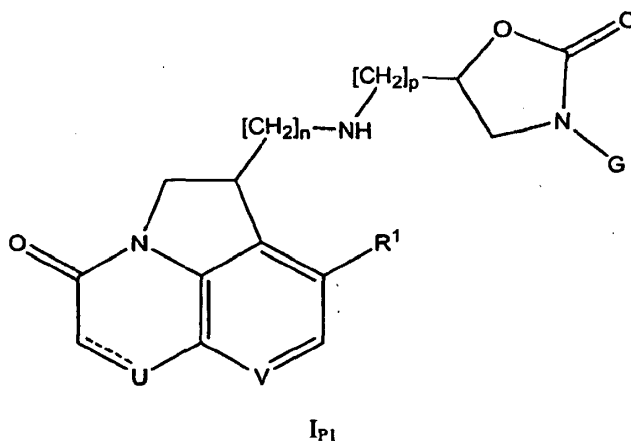
Q es O o S y X es CH o N; y

cada uno de Y¹, Y² e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y³ representa CH e Y² representa N, o Y¹ representa N, Y² representa CH o N e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y² representa CH e Y³ representa N; y

n es 0 cuando A representa -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa (CH₂)_p, siendo p 1, 2, 3 o 4, con la condición de que la suma de n y p sea entonces 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

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



en la que

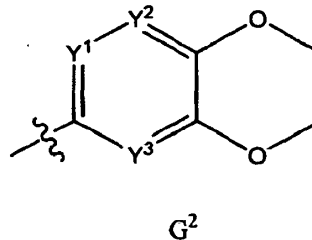
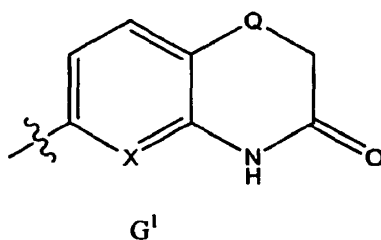
"-----" es un enlace o está ausente;

R¹ representa H o halógeno;

V representa CH o N;

U representa CH o N, o, en caso de que "-----" esté ausente, U representa CH₂ o NH;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃) y un halógeno, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G² que se indican a continuación



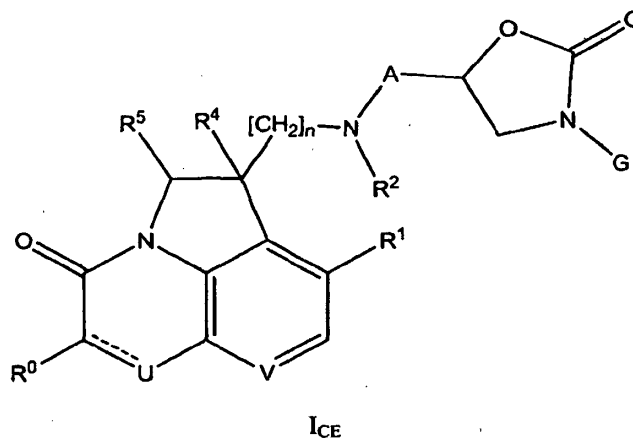
en las que

Q es O o S y X es CH o N; y

cada uno de Y¹, Y² e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y³ representa CH e Y² representa N, o Y¹ representa N, Y² representa CH o N e Y³ representa CH, o cada uno de Y¹ e Y² representa CH e Y³ representa N; y n es 0, 1 o 2 y p es 1, 2 o 3, con la condición de que la suma de n y p sea 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

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



en la que

"-----" es un enlace, V representa CH y U representa CH o N, o "-----" es un enlace, V representa CR⁶ y U

representa CH, o también "-----" es un enlace, V representa N y U representa CH, o "-----" está ausente, V representa CH y U representa CH₂, NH o NR⁹;

R⁰ representa H o, en caso de que "-----" sea un enlace, también puede representar alcoxi (C₁-C₃);

R¹ representa H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₃) o etinilo;

V representa CH, CR⁶ o N;

R² representa H, acetilo o un grupo de la fórmula -CH₂-R³;

R³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o hidroxialquilo (C₁-C₃);

R⁴ representa H o, en los casos en los que n no es 0 y R⁵ es H, también puede representar OH;

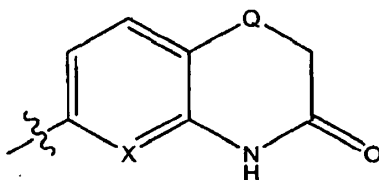
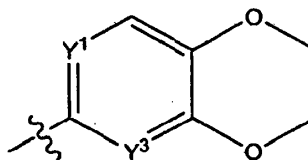
R⁵ representa H, alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), carboxi o alcóxicarbonilo (C₁-C₃);

R⁶ representa hidroxialquilo (C₁-C₃), carboxi, alcóxicarbonilo (C₁-C₃) o un grupo -(CH₂)_q-NR⁷R⁸ en el que q es 1, 2 o 3 y cada uno de R⁷ y R⁸ representa independientemente H o alquilo (C₁-C₃) o R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de nitrógeno que los lleva un anillo pirrolidinilo o piperidinilo;

R⁹ representa alquilo (C₁-C₃), 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo o 3-hidroxi-propilo;

A representa -(CH₂)_p-, -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-;

G representa un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃) y un halógeno, o G es un grupo que tiene una de las fórmulas G¹ y G² que se indican a continuación

G¹G²

en las que

Q es O o S y X es CH o N; y

cada uno de Y¹ e Y³ representa CH, o uno de Y¹ e Y³ representa N y el otro representa CH; y

n es 0 cuando A representa -CH₂CH₂CH(OH)- o -COCH₂CH(OH)-, y n es 0, 1 o 2 cuando A representa (CH₂)_p, siendo p 1, 2, 3 o 4, con la condición de que la suma de n y p sea entonces 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ representa flúor; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que V representa CH; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que V representa N; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

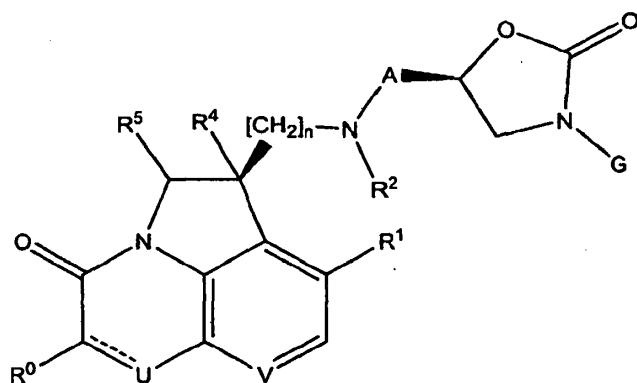
9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que "-----" es un enlace y U representa CH o N; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que "-----" está ausente y U representa CH₂, NH o NR⁹; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

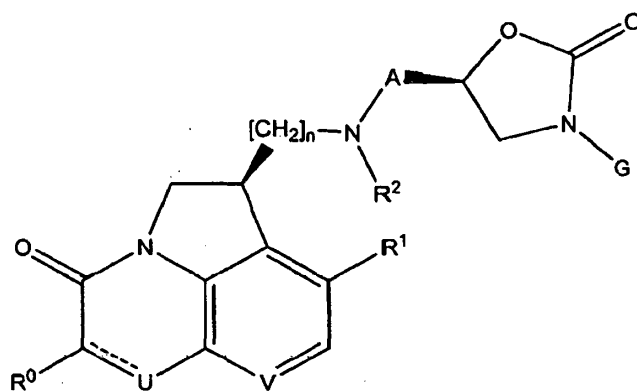
11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que A representa -(CH₂)_p-, la suma de n y p es 3, cada uno de R⁰, R⁴ y R⁵ representa H y G es un grupo de la fórmula G¹ o G² como se ha definido en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, en la que n es 0 y p es 3; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

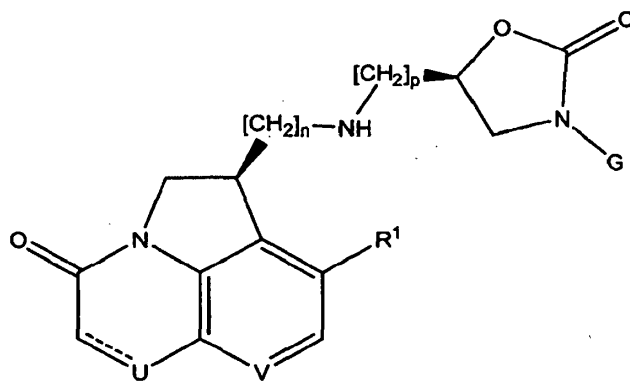
13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, que es de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P2} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación

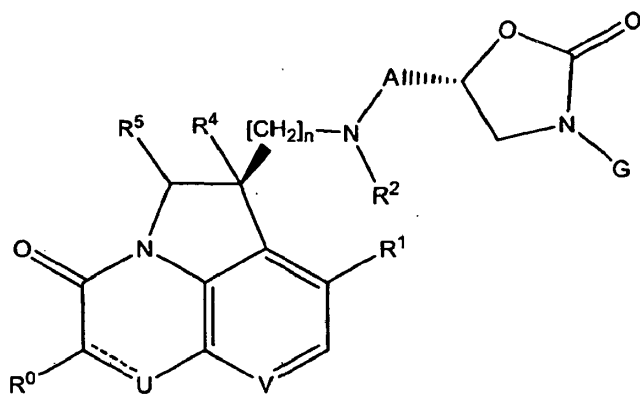


5 o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación

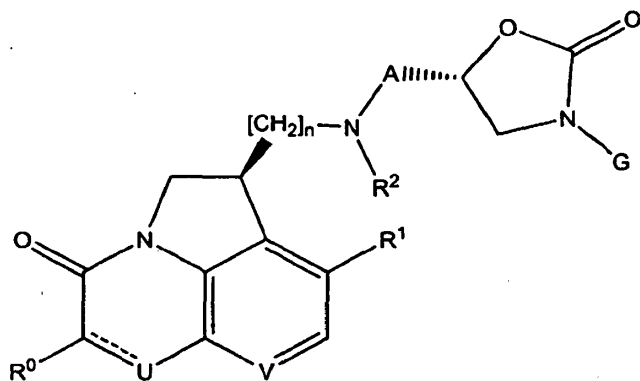


o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

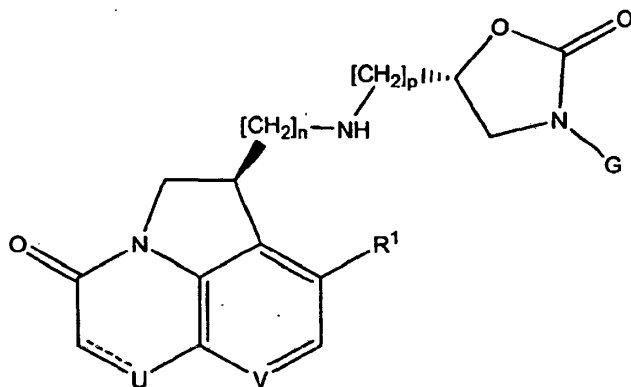
10 14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, que es de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



o, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P2} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación

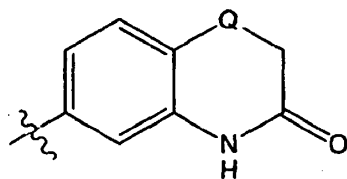


5 o también, en el caso particular de los compuestos de fórmula I_{P1} , de tal forma que su estereoquímica es como se representa a continuación



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

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

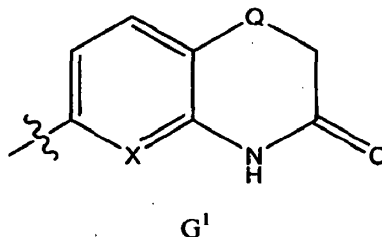


en la que Q representa O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

16. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- "-----" es un enlace y V representa CH y U representa CH o N o V representa N y U representa CH;
- R^0 representa H;
- R^1 representa H o flúor;
- R^2 representa H;
- R^4 representa H;
- R^5 representa H, metilo, hidroximetilo o aminometilo;
- n es 0 y A representa $-(CH_2)_p-$ en la que p es 2, 3 o 4, o n es 1 y A representa $-(CH_2)_p-$ en la que p es 1, 2 o 3; y
- G es un grupo que tiene la fórmula G^1 que se indica a continuación

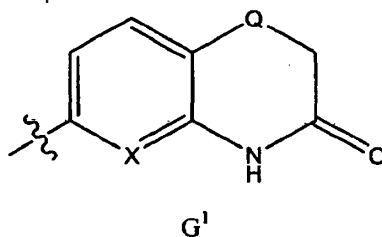


en la que X es CH o N y Q es O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

17. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

- "-----" está ausente y U representa NH o NR^9 en la que R^9 es metilo;
- R^0 representa H;
- R^1 representa H o flúor;
- R^2 representa H;
- cada uno de R^4 y R^5 representa H;
- n es 0 y A representa $-(CH_2)_p-$ en la que p es 2, 3 o 4, o n es 1 y A representa $-(CH_2)_p-$ en la que p es 1, 2 o 3; y
- G es un grupo que tiene la fórmula G^1 que se indica a continuación



en la que X es CH o N y Q es O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

18. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, que se selecciona entre los siguientes:

- 9-fluoro-1-({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-1-({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-1-({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;
- 9-fluoro-1-({[(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;
- 9-fluoro-1-({2-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 1-((2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-(2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-

- dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-(2-[[*(R)*]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-{3-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-{2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - (4*R*)-4-{2-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}}-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 3-fluoro-4-(2-[[*(S)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 3-fluoro-4-(2-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (4*R*)-4-{3-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (4*R*)-4-{3-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 6-{3-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
 - 6-{3-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
 - 9-fluoro-1-(2-[[*(S)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-{2-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-(2-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-(2-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 1-((2-[[*(R)*]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-9-fluoro-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-(2-[[*(R)*]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 3-fluoro-4-(2-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 9-fluoro-1-{2-[[*(S)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-(((*(S)*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 1-(((*(R)*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-(((*(R)*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-(((*(R)*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 1-{3-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 1-(((*(R)*)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-(((*(R)*)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 1-(((*(R)*)-3-(4-butil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - (S)-4-{3-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (S)-4-{3-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - (S)-4-{2-[[*(S)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
 - 1-{2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 1-{2-[3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 1-{2-[[*(R)*]-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
 - 9-fluoro-1-{2-[[*(R)*]-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-

ona;

- 1-({2-((*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-etilamino)-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-9-fluoro-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-9-fluoro-1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-6-{2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-6-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 6-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 9-fluoro-1-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({2-[(*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*R*)-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-7-fluoro-6-((2-hidroxi-etil)-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-7-fluoro-6-((2-hidroxi-etil)-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 9-fluoro-1-({2-[(3-hidroxi-propil)-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({2-[(2-hidroxi-etil)-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-etil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*S*)-1-({3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*S*)-4-({2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (*S*)-4-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (*R*)-4-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;

- (S)-7-fluoro-6-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (S)-7-fluoro-6-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 5 - 1-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino)-metil)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 10 - 3-fluoro-4-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (S)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 15 - (S)-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 20 - (S)-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-[(3-hidroxi-propil)-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-amino)-metil]-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 25 - 9-fluoro-1-[(2-hidroxi-etil)-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-amino)-metil]-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-[(3-hidroxi-propil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-[(2-hidroxi-etil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 30 - 3-fluoro-4-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 3-fluoro-4-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 35 - 3-fluoro-4-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 3-fluoro-4-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 3-fluoro-4-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 40 - 3-fluoro-4-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-4,5-dihidro-pirrolo[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (R)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 45 - (R)-7-fluoro-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 6-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 1-{2-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etilamino}-9-fluoro-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 50 - *N*-((S)-9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-3-hidroxi-3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionamida;
- (R)-1-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 55 - 6-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (R)-7-fluoro-2-metoxi-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (R)-7-fluoro-2-metoxi-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 60 - 9-fluoro-1-{3-hidroxi-3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 65 - 6-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrolo[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;

- [illegible]

- (S)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- (S)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 5 - (S)-3-fluoro-4-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 9-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-(metil-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 10 - 6-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*RS*)-6-{2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 15 - 6-{2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- (*R*)-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*R*)-1-{2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 20 - 9-fluoro-1-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-butilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-7-fluoro-6-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 25 - éster metílico del ácido (*1R**,*2R**)-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;
- éster metílico del ácido (*1R**,*2R**)-4-oxo-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;
- (*1R**,*2R**)-2-hidroximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 30 - (*1R**,*2R**)-2-hidroximetil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*1R**,*2R**)-2-metoximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 35 - (*1R**,*2S**)-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*1R**,*2S**)-2-metil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*1R**,*2S**)-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 40 - (*1R**,*2S**)-2-metil-1-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (*1R**,*2R**)-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 45 - (*R*)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- *N*-(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)-*N*-(3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil)-acetamida;
- 50 - (S)-4-hidroxi-4-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil-4,5-dihidro-pirrol[3,2,1-*de*][1,5]naftiridin-7-ona;
- 9-fluoro-1-hidroxi-1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 1-({[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]metil}-amino)-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 55 - 1-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-cloro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-cloro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 60 - 9-etil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-etinil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 65 - éster metílico del ácido (*1R**,*2R**)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;

- (1*R**,2*R**)-9-fluoro-2-hidroximetil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R**,2*S**)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 5 - (1*R**,2*S**)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R**,2*S**)-9-fluoro-2-metil-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- ácido (1*R**,2*R**)-9-fluoro-4-oxo-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-4*H*-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-2-carboxílico;
- 10 - 9-fluoro-1-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (1*R**,2*S**)-2-aminometil-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 15 - (S)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (S)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 20 - (S)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 25 - (R)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- (R)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 30 - 9-fluoro-1-{2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 9-fluoro-1-{2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;
- 35 - 7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;
- 40 - 7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- 45 19. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-7-fluoro-6-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 50 21. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilaminol-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 55 22. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es (R)-7-fluoro-6-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-5,6-dihidro-pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-3-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 60 24. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es (*R*)-9-fluoro-1-{3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 26. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es (*R*)-9-fluoro-1-{3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-1,2-dihidro-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Como un medicamento, un compuesto de fórmula I como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 28. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

15 29. Uso de un compuesto de fórmula I como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 26, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

30. Un compuesto de fórmula I como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.