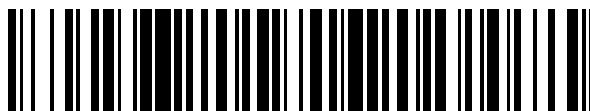


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 172**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 08737800 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2144910**

54 Título: **Antibióticos de oxazolidinona**

30 Prioridad:

11.04.2007 WO PCT/IB2007/051290

12.11.2007 WO PCT/IB2007/054587

23.11.2007 WO PCT/IB2007/054768

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

22.01.2016

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)

GEWERBESTRASSE 16

4123 ALLSCHWIL, CH

72 Inventor/es:

BUR, DANIEL;

HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;

RUEEDI, GEORG;

SURIVET, JEAN-PHILIPPE y

ZUMBRUNN ACKLIN, CORNELIA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 557 172 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antibióticos de oxazolidinona

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

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

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

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

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

– Los *Enterococci* son resistentes a la quinolona y a la vancomicina y los antibióticos β -lactámicos son ineficaces contra estas cepas;

– Las *Enterobacteriaceae* son resistentes a la cefalosporina y a la quinolona;

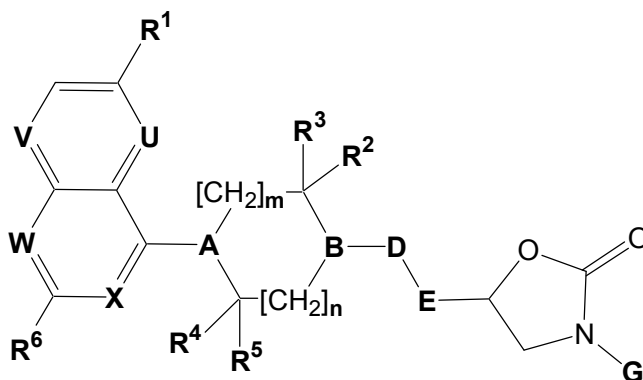
– Los *P. aeruginosa* son resistentes a β -lactama y a quinolona.

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

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

Diversas realizaciones de la invención se presentan a continuación:

1) La presente invención se refiere a nuevos compuestos antibióticos de fórmula (IN),



(IN)

35

en la que

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

uno o dos (preferentemente dos) de U, V, W, y X (preferentemente de U, W, y X) representa(n) N y cada uno de los restantes representa CH, o, en el caso de X, representa CR²;

5 **R²** representa hidrógeno o halógeno;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

A representa N;

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

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

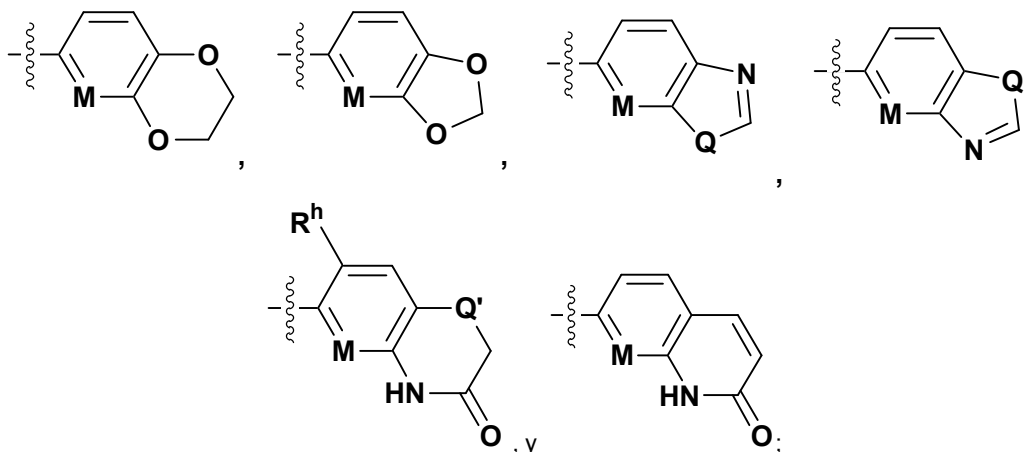
15 ▪ **B** representa CH; **D** representa NR^g; **E** representa CH₂, CH₂CH₂, CO o *-COCH₂- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B; **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H; **R^g** representa H, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₂-C₄) que está mono- o disustituido con hidroxilo; y **m** y **n** cada uno representa el número entero 0;

G representa fenilo que está no sustituido, monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -NR^{N1}R^{N2}; o

20 **G** representa piridin-2-ilo que está monosustituido en la posición 5, en el que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo; o

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

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



25 en las que

R^h representa hidrógeno o flúor;

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

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

30 2) Una realización adicional de la presente invención se refiere a nuevos compuestos antibióticos de fórmula (IN) de acuerdo con la realización 1), en el que

R^6 representa hidrógeno;

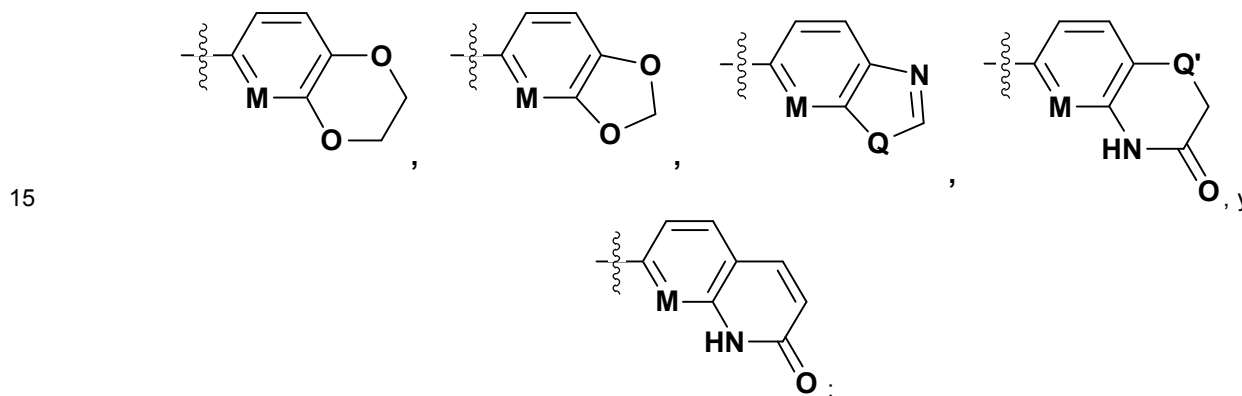
▪ **B** representa CH, **D** representa $^*CH_2-N(R^1)-$ en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B, **E** representa CH_2 , CH_2CH_2 o CO (especialmente CH_2 o CO), R^2 , R^3 , R^4 y R^5 cada uno representa H, R^1 representa H o alquilo (C_1-C_4), y **m** y **n** cada uno representa el número entero 0;

5 ▪ **B** representa CH; **D** representa NR^9 ; **E** representa CH_2 , CH_2CH_2 , CO o $^*COCH_2-$ en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B; R^2 , R^3 , R^4 y R^5 cada uno representa H; R^9 representa H, alquilo (C_1-C_4) o 2-hidroxietilo; y **m** y **n** cada uno representa el número entero 0; y

10 **G** representa fenilo que está no sustituido, monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y $-NR^{N1}R^{N2}$ (preferentemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), (C_1-C_3)alcoxi y halógeno); o

G representa piridin-2-ilo que está monosustituido en la posición 5, en donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo; o **G** representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o

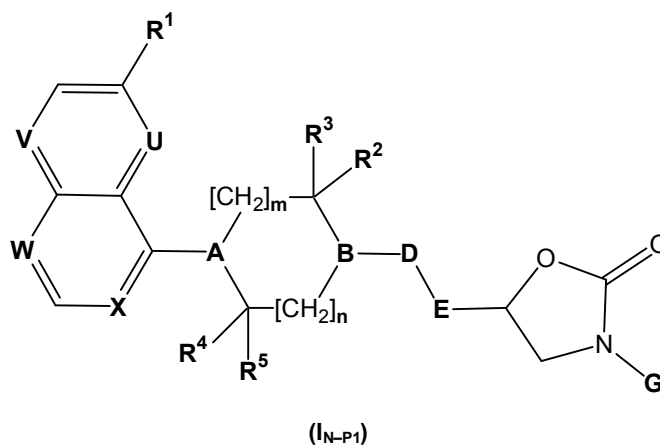
G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



en las que

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

20 13) Una realización adicional de la invención se refiere a un compuesto antibiótico de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con la realización 11), que también son compuestos de fórmula (I_{N-P1}),



en la que

R^1 representa alcoxi, halógeno o ciano (preferentemente alcoxi);

uno o dos (preferentemente dos) de **U**, **V**, **W**, y **X** (preferentemente de **U**, **W**, y **X**) representa(n) N y cada uno de los restantes representa CH, o, en el caso de X, representa CR²;

R^a representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno);

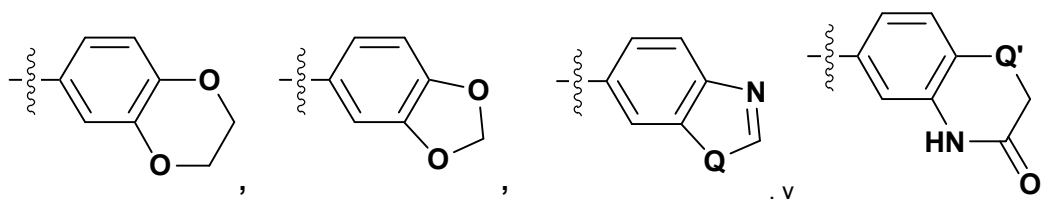
A representa N;

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

G representa fenilo que está no sustituido, monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -NR^{N1}R^{N2} (preferentemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), (C₁-C₃)alcoxi y halógeno); o

10

G representa piridin-2-ilo que está monosustituido en la posición 5, en donde el sustituyente es seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo; o **G** representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



en las que

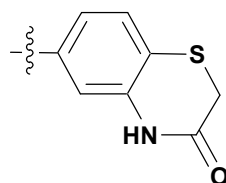
- 15 **Q** y **Q'** representan de forma independiente O o S; y

R^{N1} y **R^{N2}** representan de forma independiente alquilo (C₁-C₄), o en conjunto con el nitrógeno que los porta forman un anillo pirrolidina.

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

20

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



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

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

30

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

35

El término "alquilo (C₂-C₄) que está mono- o disustituido con hidroxilo" significa un grupo alquilo (C₂-C₄) tal como se lo define anteriormente, en el cual uno o dos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por hidroxilo. Los ejemplos de

tales grupos son 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropil, 1,3-dihidroxi-propan-2-ilo y 2,3-dihidroxiopropan-1-ilo. Se prefiere 2-hidroxietilo.

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

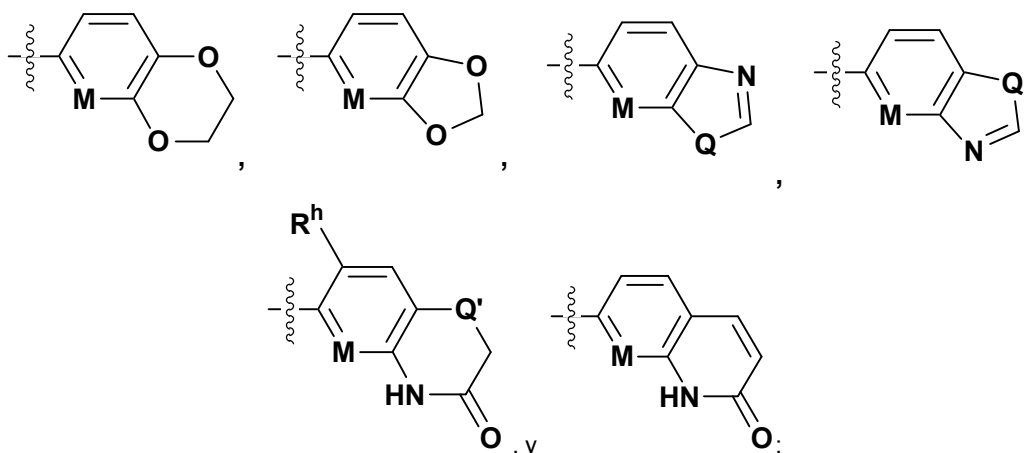
El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como se lo define anteriormente conteniendo uno a tres átomos de carbono en donde uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoroalquilo (C_x-C_y)" (x e y cada uno siendo un entero)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

El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi tal como se define anteriormente que contiene uno a tres átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoroalcoxi (C_x-C_y)" (x e y cada uno siendo un entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi tal como se define anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en donde uno a siete átomos de carbono han sido reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxilo. Se prefieren los grupos (C₁)fluoroalcoxi tales como trifluorometoxi y difluorometoxi. El más preferido es trifluorometoxi.

Los ejemplos de **G** representando "fenilo que está no sustituido, monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4", en donde los sustituyentes son tal como se define para la fórmula (I) y/o para la fórmula (I_N), son seleccionados del grupo que consiste en fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-bromo-3-fluoro-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-metil-3-trifluorometil-fenilo, 4-(difluorometoxi)-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-*n*-propil-fenilo, 4-etil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, 3-bromo-4-metil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo y 3-fluoro-4-metil-fenilo. De manera adicional a los grupos anteriores, un ejemplo adicional es 3-fluoro-fenilo. Los grupos preferidos están monosustituidos en las posiciones 3 o 4, o disustituidos en las posiciones 3 y 4, en donde los sustituyentes son tal como se define en la fórmula para la fórmula (I) y/o para la fórmula (I_N). Preferentemente los sustituyentes son seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y halógeno.

Los Ejemplos de **G** representando "piridin-2-ilo que está monosustituido en la posición 5, en donde el sustituyente es seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo" son 3-metil-piridin-6-ilo y 3-trifluorometil-piridin-6-ilo.

Los Ejemplos de **G** representando "un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



en las que

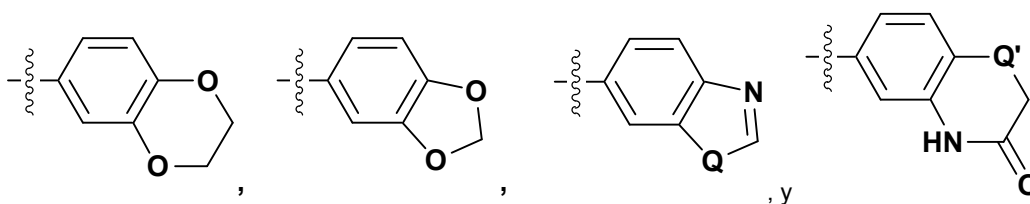
R^h representa hidrógeno o flúor;

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

tal como se emplea para la fórmula (I) y/o para la fórmula (IN), son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo y benzooxazol-6-ilo. En otra realización, los ejemplos son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo, benzotiazol-6-ilo y benzooxazol-6-ilo. En otra realización, los ejemplos son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo y benzotiazol-6-ilo. Son preferidos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo y 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo. Aún en otra realización, son preferidos 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, y 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo.

Son ejemplos adicionales de tales grupos los siguientes grupos [tal como se emplea para el sustituyente G en la fórmula (I_{P1}), (I_{N-P1}) y/o en la fórmula (I_{CE-P1})], en las que

G representa “un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



en las que **Q** y **Q'** representan de forma independiente O o S”.

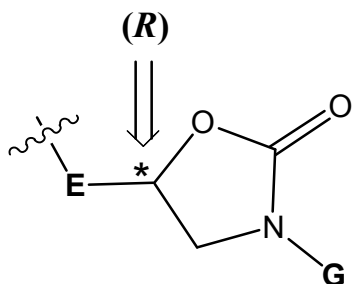
Los ejemplos preferidos de tales grupos son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, benzotiazol-6-ilo y benzooxazol-6-ilo. Son más preferidos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo,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

Un ejemplo de R^2 representando alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo es etoxi-carbonilo.

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

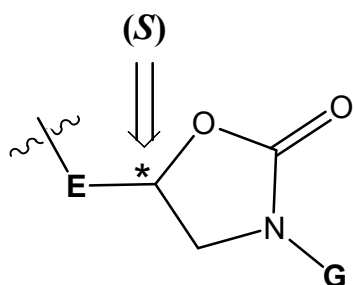
A continuación se describen realizaciones adicionales de la invención:

4) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en la que el estereocentro en la posición 5 del anillo oxazolidin-2-ona está en la configuración (R):



30

5) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 11) a 13), en la que el estereocentro en la posición 5 del anillo oxazolidin-2-ona está en la configuración (S):



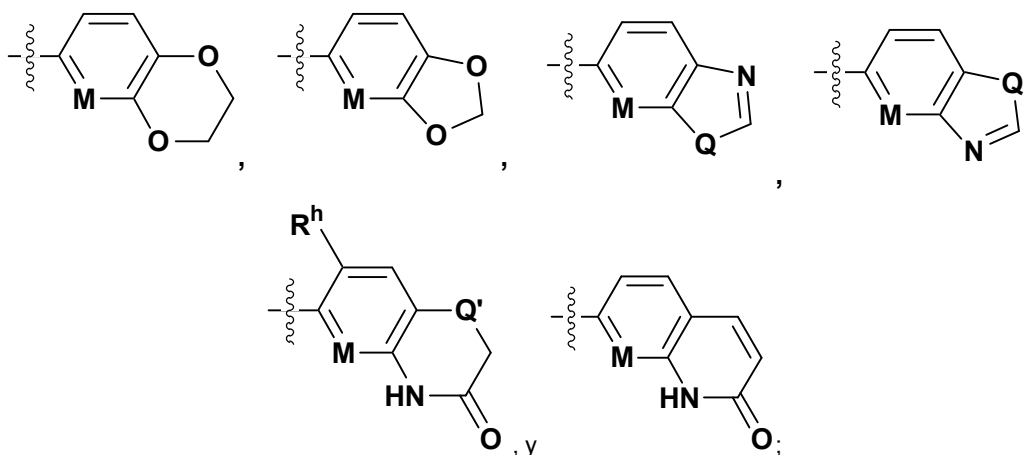
- 5 6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 4) o 5), en la que uno de **U**, **V**, **W** y **X** (preferiblemente uno de **U**, **V** y **W** y principalmente **W**) representa N y el restante cada uno representa CH o, en el caso de X, representa CR^a; **R**¹ representa hidrógeno, alcoxi, halógeno o ciano (principalmente hidrógeno o alcoxi); y **R**⁶ representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (especialmente metilo).
- 7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 6), en la que **R**⁶ representa hidrógeno.
- 10 8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que **R**¹ representa alcoxi (especialmente metoxi).
- 9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que dos de **U**, **W**, y **X** (preferentemente **U** y **W** o **W** y **X**) representa N y los restantes y **V** cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a; en donde **R**^a representa hidrógeno o flúor.
- 15 10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que **U** y **W** cada uno representa N; **V** representa CH y **X** representa CR^a; en donde **R**^a representa hidrógeno o flúor (especialmente flúor).
- 11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que **W** y **X** cada uno representa N; y **U** y **V** cada uno representa CH.
- 20 12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), 9) o 10) en la que **R**^a representa hidrógeno.
- 13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 12), en la que **A** representa N; y
- **B** representa CH, **D** representa *-CH₂-N(R¹)- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a **B**, **E** representa CH₂, CH₂CH₂ o CO (especialmente CH₂ o CH₂CH₂), **R**², **R**³, **R**⁴ y **R**⁵ cada uno representa H, **R**^f representa H o alquilo (C₁-C₄), y **m** y **n** cada uno representa el número entero 0; o
 - **B** representa CH; **D** representa NR^g; **E** representa CH₂, CH₂CH₂ o CO; **R**², **R**³, **R**⁴ y **R**⁵ cada uno representa H; **R**^g representa H, alquilo (C₁-C₄) o 2-hidroxietilo; y **m** y **n** cada uno representa el número entero 0.
- 30 14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en la que **R**², **R**³, **R**⁴ y **R**⁵ cada uno representa H.
- 15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 5), en la que **E** representa CH₂ o CH₂CH₂.
- 16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que **E** representa CH₂.
- 35 17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que **E** representa CO.
- 18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en la que **A** representa N y **B** representa N.
- 19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones

1) a 17), en la que **A** representa N y **B** representa CH o C(OH).

20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 19), en la que

5 **G** representa fenilo que está monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno; o **G** representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



10 en las que

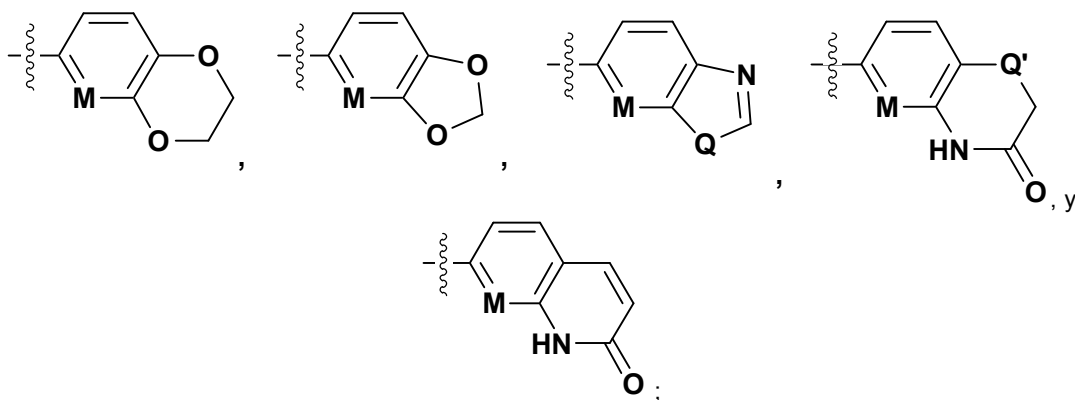
R^h representa hidrógeno o flúor;

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

21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 20), en la que

15 **G** representa fenilo que está monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno; o **G** representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



20

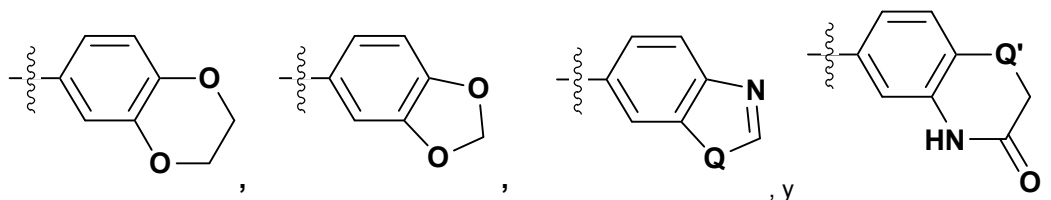
en las que

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

22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en la que

G representa fenilo que está monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno; o

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



en las que **Q** y **Q'** representan de forma independiente O o S.

23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en la que **G** representa fenilo que está monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno.

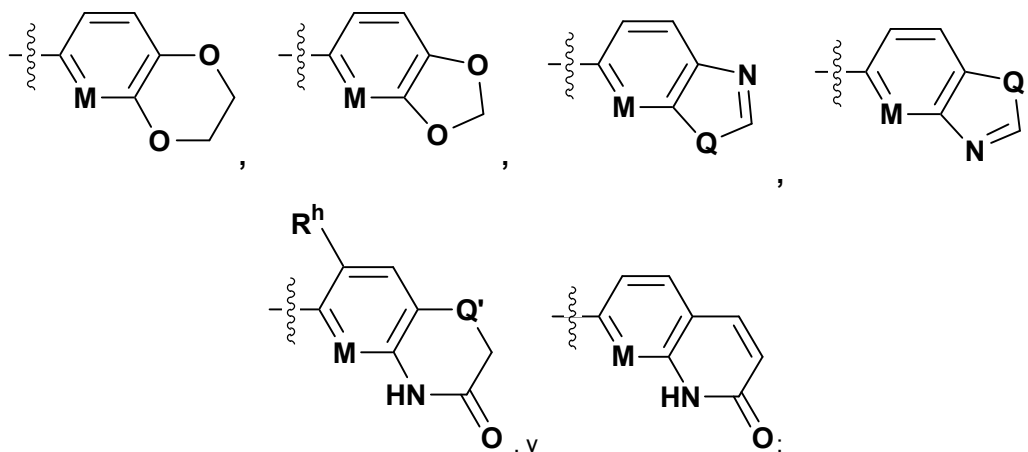
24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), en la que **G** representa fenilo que está monosustituido en la posición 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno.

25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), en la que **G** representa fenilo que está monosustituido en la posición 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en donde el sustituyente en la posición 4 es seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) (especialmente metilo y etilo), metoxi, trifluorometilo, fluoroalcoxi (C₁) y halógeno.

26) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 20), en la que

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

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



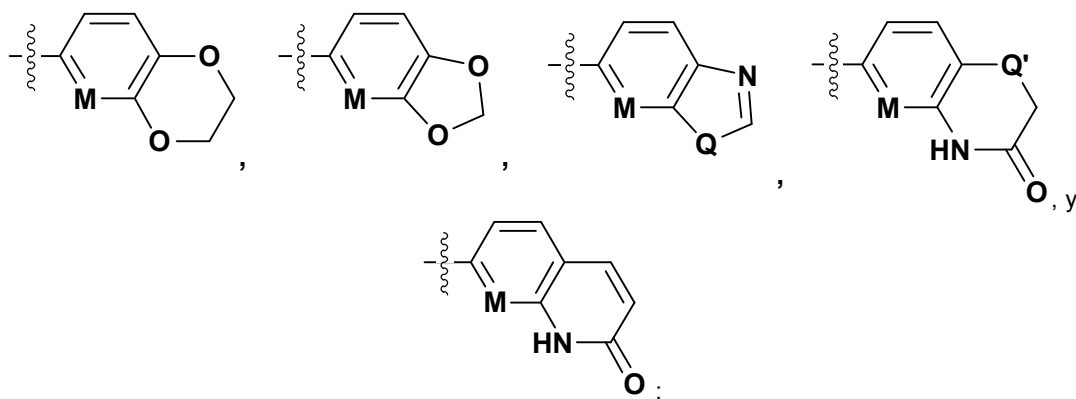
en las que **R^h** representa hidrógeno o flúor;

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

27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 21), en la que

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

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

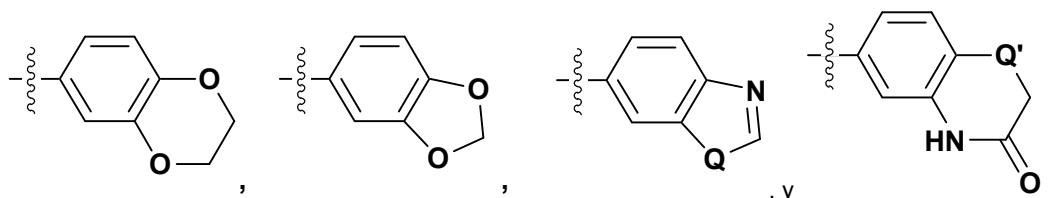


en las que

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

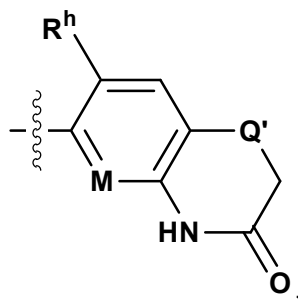
28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), 26) o 27), en las que

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



en las que **Q** y **Q'** representan de forma independiente O o S.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 4) a 20) o 26) en la que **G** representa un anillo benceno fusionado o piridina de fórmula

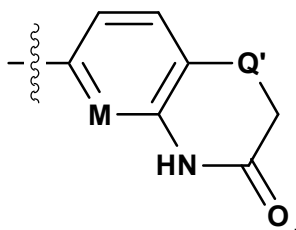


en la que

R^h representa hidrógeno o flúor;

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

30) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 21), 26), 27) o 29) en la que **G** representa un anillo benceno fusionado o piridina de fórmula



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

5 31) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 21), 26), 27), 29) o 30), en la que **M** representa CH.

32) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 21), 26), 27), 29) o 30), en la que **M** representa N.

10 33) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22) o 26) a 32), en la que **Q'** representa S.

34) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22) o 26) a 32), en la que **Q'** representa O.

35) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 20), 26), 29), 31) o 33), en la que **Rⁿ** representa hidrógeno.

15 36) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), 26) a 28) o 31), en la que **Q** representa S.

20 37) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), 26) o 27), en la que **G** representa 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo.

38) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 4) a 20), 26) o 29), en la que **G** representa 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, o 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo.

25 39) La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 38) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana; o

a dichos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su empleo en la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

30 40) Los compuestos preferidos de fórmula (IN) tal como se define en la realización 1) se seleccionan de los compuestos siguientes:

(S)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino)-metil-oxazolidin-2-ona;

35 [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amida de ácido (S)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;

6-((R)-5-{1-(3-Fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

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

(R)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-([1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil)-oxazolidin-2-

ona;

- 6-((R)-5-[[1-(3-Fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 5 (R)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxi-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{2-[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 15 6-((S)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- N-[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxi-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida;
- [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-amida de ácido (S)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxílico;
- 20 (S)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(3-Fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; and
- 25 6-((R)-5-[[2-Hidroxi-etil]-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona.
- 41) Además de los compuestos de la realización 40), otros compuestos preferidos de fórmula (IN) tal como se define en la realización 1) se seleccionan de los compuestos siguientes:
- [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amida de ácido (S)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
- 30 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-2-metil-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-3-fenil-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-Difluorometoxi-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 35 (R)-3-(4-Etil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3,4-Dimetil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-Dimetilamino-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;

- (R)-3-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-Bromo-4-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-Benzotiazol-6-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 5 (R)-3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-Benzotiazol-5-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-Fluoro-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- [(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido 1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidine-3-carboxílico ;
- 10 3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-(2-{{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-etil)-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-({[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (R)-3-(6,7-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 15 (R)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 7-Fluoro-6-((R)-5-{{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{[1-(6-Metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{[1-(3-Metoxi-quinolin-5-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 20 6-((R)-5-{{[1-(2-Metoxi-quinolin-8-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{[1-(7-Fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{[1-(6-Fluoro-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 4-(3-{{(R)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-acetidin-1-il)-quinoline-6-carbonitrilo;
- 25 6-((R)-5-{{[1-(2-Metoxi-quinolin-8-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{[1-(3-Metoxi-quinolin-5-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (R)-5-{{[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-Etoxi-fenil)-5-{{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-Difluorometoxi-fenil)-5-{{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona; and
- 30 6-((R)-5-{{[1-(6-Metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona.
- 42) En otra realización, los compuestos preferidos de fórmula (IN) tal como se define en la realización 1) se seleccionan de los compuestos siguientes:
- (S)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 35 [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amida de ácido (S)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidine-5-carboxílico;
- 6-((R)-5-{{[1-(3-Fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- (R)-5-[[1-(3-Fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 5 6-((R)-5-[[1-(3-Fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (R)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[(R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 15 (R)-6-(5-{2-[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (S)-6-(5-{2-[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[(S)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- N-[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida;
- 20 [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-amida de ácido (S)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
- (S)-3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 25 6-[(R)-5-[[1-(3-Fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; y
- 6-[(R)-5-[[2-Hidroxi-etil]-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona.
- 43) Además de los compuestos de la realización 42), otros compuestos preferidos de fórmula (IN) tal como se define en la realización 1) se seleccionan de los compuestos siguientes:
- 30 [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amida de ácido (S)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
- 6-((R)-5-[[1-(6-Metoxi-2-metil-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-3-fenil-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-Difluorometoxi-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 35 (R)-5-[[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-Chloro-4-fluoro-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-Etil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3,4-Dimetil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-metil]-oxazolidin-2-ona;

- (R)-5-({[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-Dimetilamino-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-Bromo-4-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 5 (R)-3-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-Benzotiazol-6-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-Benzotiazol-5-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-Fluoro-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 10 [(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido 1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidine-3-carboxílico;
- (R)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-(2-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-etil)-oxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-(2-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-etil)-oxazolidin-2-ona;
- 15 6-[(R)-5-({[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (R)-3-(6,7-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 20 7-Fluoro-6-((R)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{[1-(6-Metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{[1-(3-Metoxi-quinolin-5-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{[1-(2-Metoxi-quinolin-8-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{[1-(7-Fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 25 6-((R)-5-{[1-(6-Fluoro-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 4-(3-((R)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-acetidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo;
- 6-[(R)-5-({[1-(2-Metoxi-quinolin-8-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[(R)-5-({[1-(3-Metoxi-quinolin-5-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 30 (R)-5-({[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-Etoxi-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-Difluorometoxi-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona; and
- 6-[(R)-5-({[1-(6-Metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 Tal como se menciona anteriormente, los agentes terapéuticamente activos que contiene un compuesto de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) sus sales y formulaciones de los mismos también están comprendidos en el alcance de la presente invención.

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

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

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

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

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

40 Salvo empleado respecto de las temperaturas, el término “alrededor de” ubicado antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “alrededor de” ubicado antes de una temperatura “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, el término “temperatura ambiente” (rt) tal como se emplea
45 en este texto se refiere a una temperatura de alrededor de 25 °C.

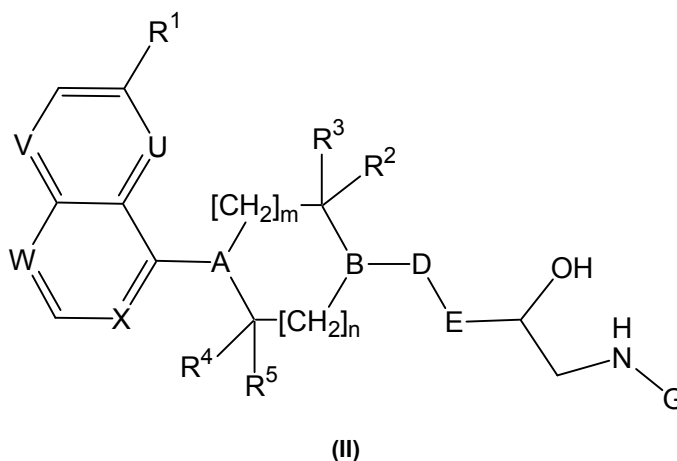
Preparación de compuestos de fórmula (I_N)

50 Los compuestos de fórmula (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) i , en adelante denominados en conjunto “compuestos de fórmula (I)”, pueden ser preparados mediante los procedimientos presentados a continuación, mediante procedimientos presentados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares empleados, pero las condiciones pueden ser determinadas mediante una

persona experimentada en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización.

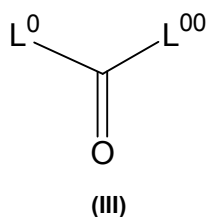
Las secciones a) hasta f) a continuación describen procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula (I). La preparación del intermedio s elaborados y de bloques básicos de preparación se describen más adelante. Los procedimientos generales de síntesis empleados de manera repetida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

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



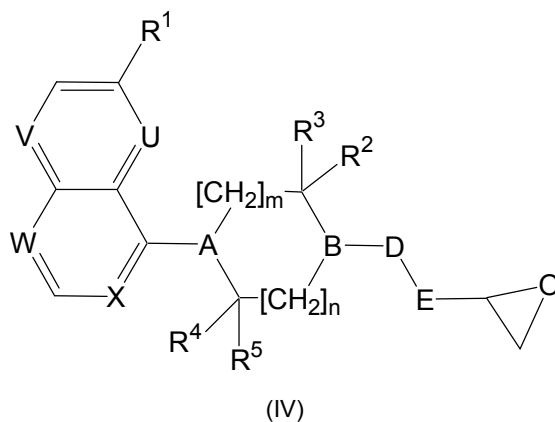
15

con un derivado ácido carbónico de fórmula (III),

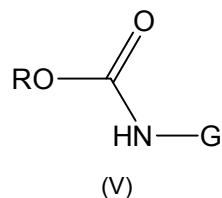


20 en la que L⁰ y L⁰⁰ ambos representa cloro, OCCI₃, imidazolilo o succinimidiloxilo, o L⁰ representa cloro y L⁰⁰ representa OCCl₃. Esta reacción es preferentemente llevada a cabo en un solvente aprótico seco tal como DCM o THF en presencia de una base orgánica tal como TEA o piridina y a un rango de temperatura entre -30 °C y +80 °C. En el caso en que haya una o dos funciones amino o alcohol libres en A, B, D o E, estos grupos funcionales son protegidos [ver procedimiento general de síntesis 1 y 2] antes de la reacción y los grupos protectores retirados después de la misma [ver procedimiento general de síntesis 3 y 10].

25 b) Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV)



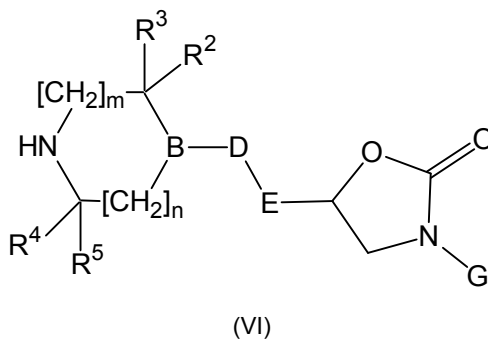
con el anión generado a partir de un compuesto fórmula (V),



5

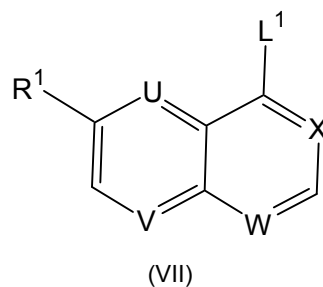
en la que R representa alquilo o bencilo, con una base tal como KHMDS. Esta reacción se lleva a cabo siguiendo el [procedimiento general de síntesis 4].

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



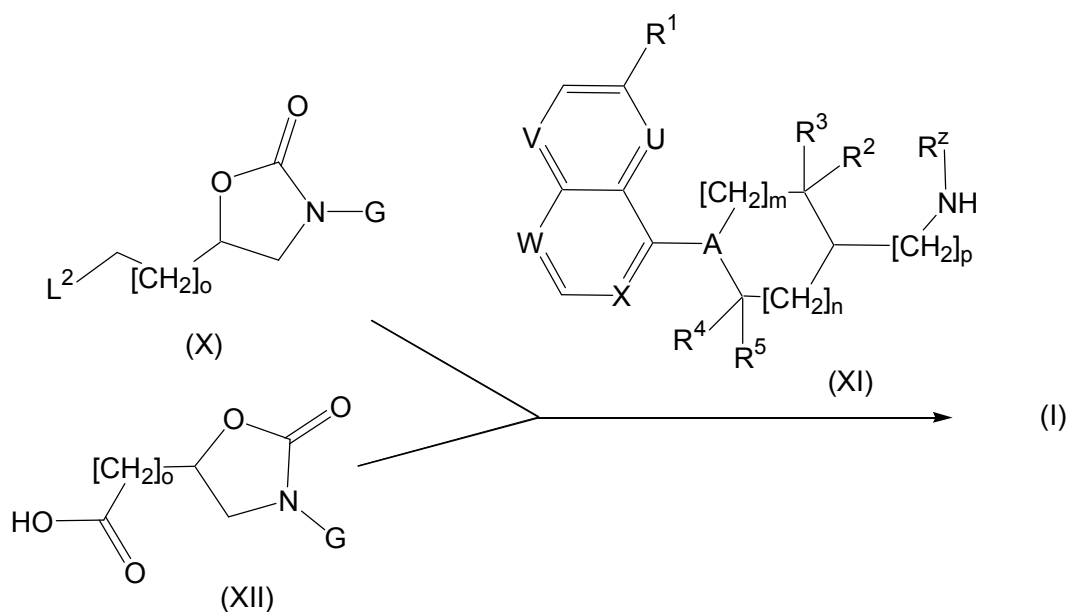
10

con un compuesto de fórmula (VII)



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

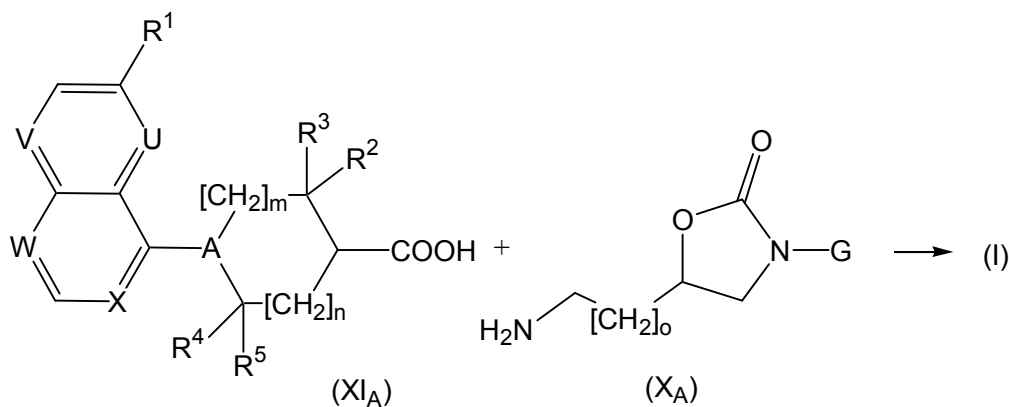
d) Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse tal como se muestra en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (I) en los cuales B representa CH, D representa $^*\text{-CH}_2\text{-N(R}^f\text{)-}$, o NR^g , en los asteriscos indican el enlace que está unido a B, y E representa CH_2 , CH_2CH_2 , CO o $^*\text{-COCH}_2\text{-}$ pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto de fórmula (X), en el cual p representa el número entero 0 o 1 y R^z representa hidrógeno, R^f o R^g , con un compuesto de fórmula (XI), en el que O-Ms, O-Tf, O-Ts, cloro, bromo, yodo o hidroxilo siguiendo [los procedimientos sintéticos generales 7 y/u 11] o con un ácido de fórmula (XII), en la que o represent el número entero 0 o 1 siguiendo el [procedimiento general de síntesis 8]. En el caso en que R^z represente hidrógeno, el átomo de nitrógeno puede ser posteriormente además alquilado siguiendo el [procedimiento general de síntesis 11] o, preferentemente, empleando procedimientos estándar de aminación reductiva.



Esquema 1

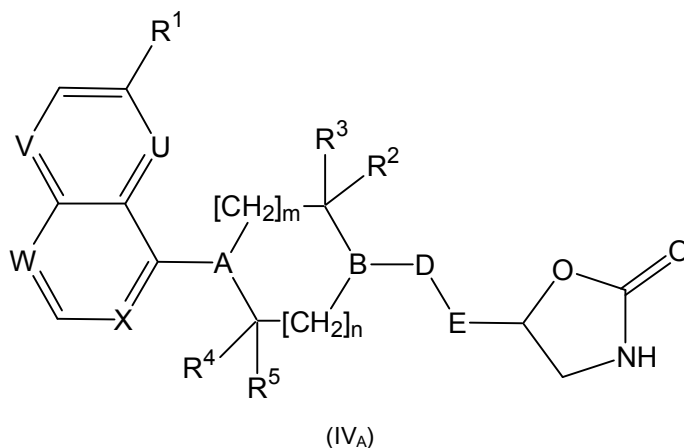
En el Esquema 1, R^z representa hidrógeno, R^b , R^c , R^e , R^f o R^g tal como se define para la fórmula (I), o representa el número entero 0 o 1 y p representa el número entero 0 o 1.

e) Los compuestos de fórmula (I) en los cuales B representa CH, D representa $^*\text{-CONH-}$ en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B, y E representa CH_2 o $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ pueden obtenerse de acuerdo con el Esquema 2 mediante reacción de un compuesto de fórmula (XI_A) con un compuesto de fórmula (X_A), en el cual o representa el número entero 0 o 1 siguiendo el [procedimiento general de síntesis 8].



Esquema 2

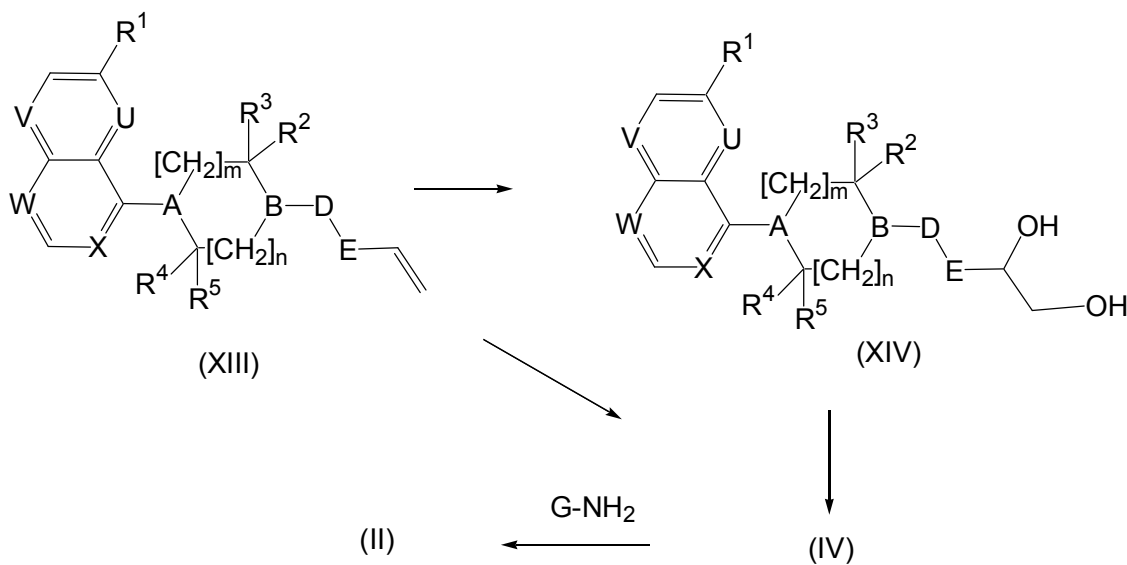
f) Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV_A)



5 con un compuesto de fórmula L¹-G, en el cual L¹ representa OTf o halógeno tal como bromo o yodo. Esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones descritas para la N-arilación catalizada por metal de 2-oxazolidinonas o amidas. En particular mediante el uso de CuI y 1,1,1-tris(hidroximetil)etano en presencia de CsCO₃ (*Org. Let.* 2006, **8**, 5609-5612), o Pd(OAc)₂ y DPEphos en presencia de K₃PO₄. En el caso en que G represente 2-piridinilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de a NaH.

Intermedios elaborados

Los compuestos de fórmula (II) y (IV) pueden obtenerse tal como se describe en el Esquema 3.



10

15

20

Los derivados de vinilo de fórmula (XIII) se transforman en sus epóxidos correspondientes de fórmula (IV) a través de epoxidación directa del enlace doble terminal con un perácido tal como mCPBA o H₂O₂ en presencia de una base inorgánica tal como NaOH, NaHCO₃ o urea o vía una cis-dihidroxiación con OsO₄/NMO siguiendo el [procedimiento general de síntesis 9], o como se describe en *Tetrahedron Lett.* 1976, **23**, 1973-76, seguido por una conversión en los epóxidos correspondientes después de mesilación o tosilación, y cierre del anillo bajo condiciones básicas tales como K₂CO₃ o NaOMe. En caso que se requieran epóxidos quirales, ellos pueden obtenerse mediante resolución cinética hidrolítica (HKR) catalizada por un complejo quiral (salen)-Co(III) (por ejemplo, [(R,R)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiaminato(2-)]cobalto(III) de la mezcla racémica de los epóxidos tal como se describe en Jacobsen *et al* in *J. Am. Chem. Soc.* 2002, **124**, 1307-1315 y *Science*, 1997, **277**, 936-938. De manera alternativa, los epóxidos quirales también pueden obtenerse a partir de los derivados etilénicos de fórmula (XIII) ya sea a través de una epoxidación quiral Shi empleando una quetona quiral tal como se describe en *Acc. Chem Res.* 2004, **37**, 488-496 o

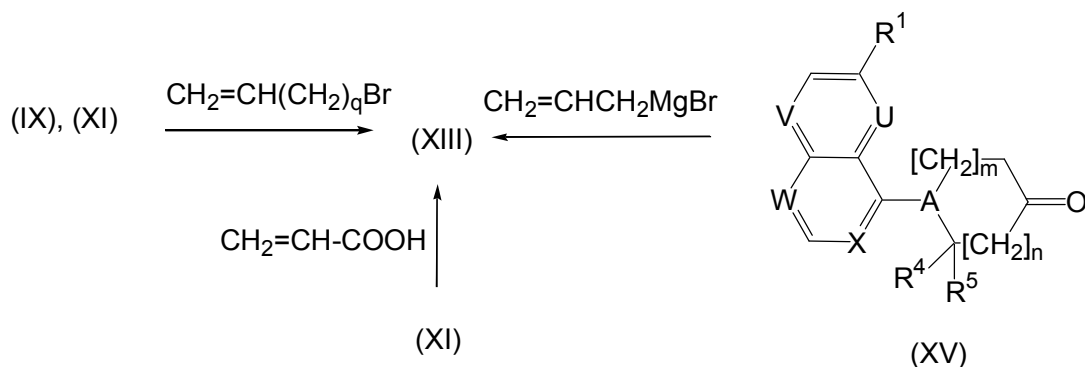
a través de una *cis*-dihidroxilación quiral empleando mezclas AD en presencia de metansulfonamida en una mezcla agua/2-metil-2-propanol tal como se describe en *Chem. Rev.* 1994, 94, 2483. El sentido de inducción descansa en el ligando contenido en las mezcla, y sea un ligando basado en dihidroquinina en una mezcla AD-mix α o un ligando basado en dihidroquinidina en una mezcla AD-mix β [ver procedimiento general de síntesis 9]

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

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

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

15 Los compuestos de fórmula (XIII) se obtuvieron tal como se muestra en el Esquema 4. Los compuestos de fórmula (XIII), en los cuales B representa CH se obtuvieron mediante la reacción de las aminas de fórmula (XI) con un halogenuro de alilo (q representa el número entero 1) siguiendo el [procedimiento general de síntesis 11]. Los compuestos de fórmula (XIII) en los cuales B representa CH, D representa NH o *-CH₂NH₂- y E representa CO se obtuvieron mediante la reacción de las aminas de fórmula (XI) con ácido acrílico siguiendo el [procedimiento general de síntesis 8].

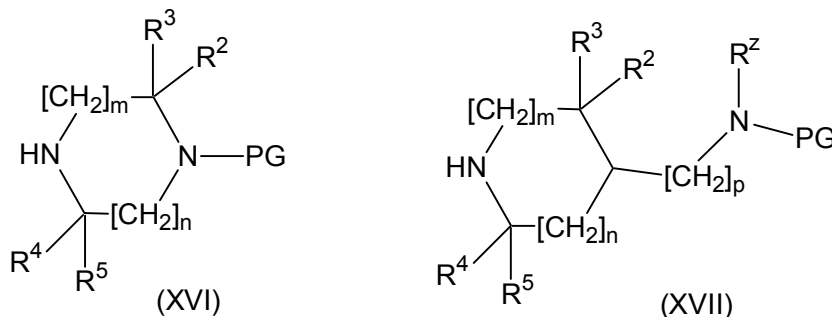


20

Esquema 4

Los compuestos de fórmulas (XI) se obtuvieron mediante la reacción de los derivados de fórmula (VII) en los cuales L¹ representa bromo u OTf con aminas de fórmula (XVI) o aminas de fórmula (XVII), en las cuales p representa el número entero 0 o 1, R² representa hidrógeno, R^b, R^c, R^e, R^f o R^g; y PG representa un grupo nitrógeno protector tal como benciloxycarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo,

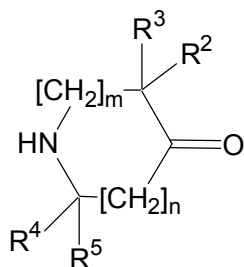
25



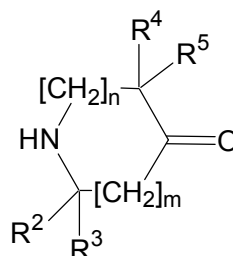
empleando la misma metodología que la descrita en c) seguida de la remoción de los grupos nitrógeno protectores siguiendo el [procedimiento general de síntesis 10].

Los compuestos de fórmula (XV) en los cuales A representa N se obtuvieron mediante la reacción de los derivados de

fórmula (VII) en los cuales L¹ representa bromo u OTf con compuestos de fórmula (XVIII) empleando la misma metodología que la descrita en c). Los compuestos de fórmula (XI_A) se preparó ron de manera análoga.

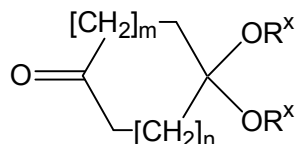


(XVIII)

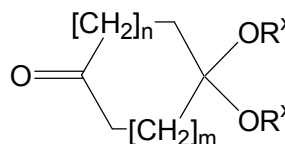


(XVIII')

- 5 Los compuestos de fórmula (XV) en los cuales A representa C(OH) se obtuvieron mediante la reacción de los derivados de fórmula (VII) en los cuales L¹ representa MgCl, MgBr, MgI o Li en quetonas de fórmula (XIX) o (XIX') en las cuales ambos R^x representan alquilo o ambos R^x en conjunto forman un etan-1,2-diilo o un enlazante propan-1,3-diilo.



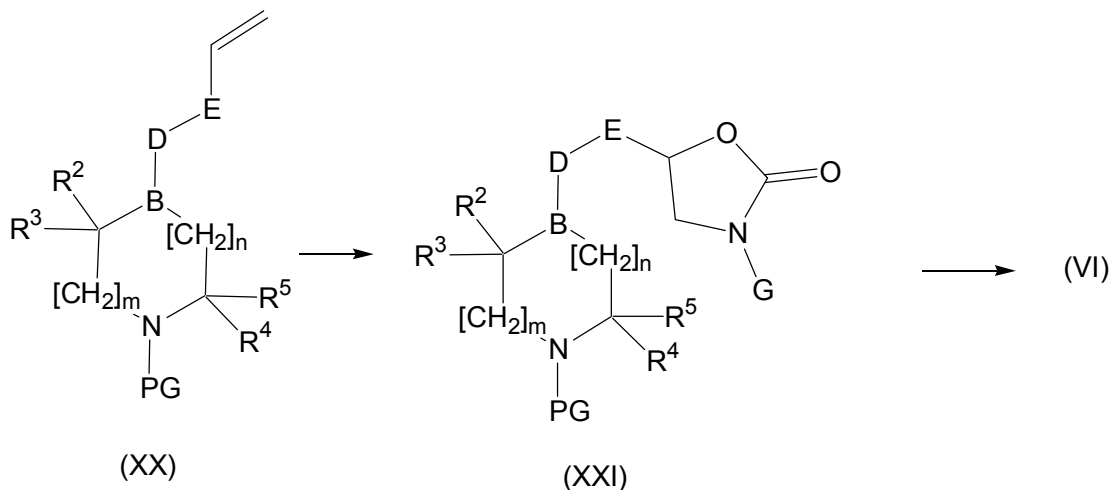
(XIX)



(XIX')

Los cetales intermedios se transforman en las quetonas correspondientes siguiendo el [procedimiento general de síntesis 12].

- 10 Los compuestos de fórmula (VI) se obtuvieron tal como se describe en el Esquema 5.

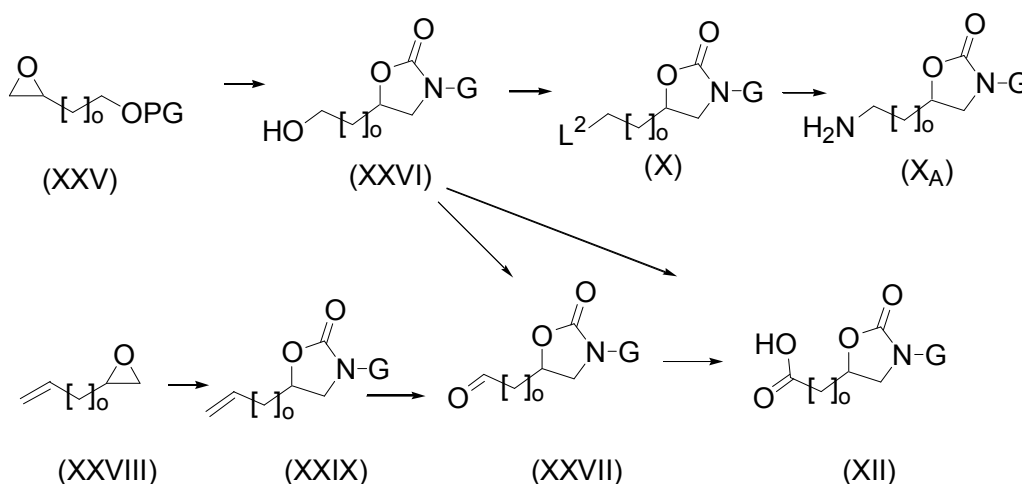


Esquema 5

- 15 Los derivados de vinilo (XX), en los cuales PG representa un grupo nitrógeno protector tal como benciloxicarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo, se transforman en las oxazolidinonas (XXI) empleando uno de los procedimientos descritos en a) o b). El grupo protector de los compuestos de fórmula (XXI) se retira para obtener los compuestos de fórmula (VI) siguiendo el [procedimiento general de síntesis 10].

Bloques básicos de construcción

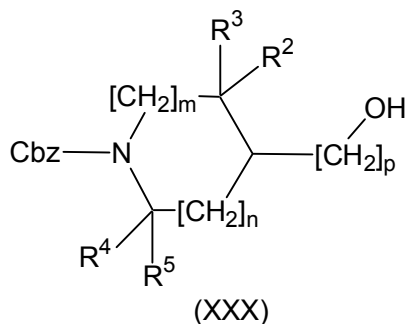
Los compuestos de fórmula (X) en los cuales o representa el número entero 0 o 1, L^2 representa O–Ms, O–Tf, O–Ts, cloro, bromo o yodo se obtuvieron a partir de los derivados alcohol correspondientes de fórmula (XXVI) siguiendo el [procedimiento general de síntesis 7], obteniéndose el último tal como se muestra en el Esquema 6. Los compuestos de fórmula (X) pueden a su vez ser transformados en las aminas correspondientes de fórmula (X_A) vía una reacción con azida de sodio y posterior hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble. PG representa $-C(O)R$, en donde R representa alquilo, o un grupo silil protector tal como *tert*-butildimetilsilil–.



Esquema 6

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

Los compuestos de fórmula (XVII) en los cuales m y n representan el entero 0, p representa el número entero 1, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan H y PG representa *tert*-butoxicarbonilo están disponibles en el comercio. Los compuestos de fórmula (XVII) en los cuales m representa el número entero 1 o 0 mediante transformación del alcohol en la amina correspondiente mediante reacción con la amina de fórmula R^2-NH_2 en la que R^2 representa alquilo (C_1-C_4), siguiendo el [procedimiento general de síntesis 7], protección de la función amina con un grupo BOC siguiendo el [procedimiento general de síntesis 1] y remoción del grupo Cbz protector siguiendo el [procedimiento general de síntesis 10].



Los compuestos de fórmula (XVIII) en los cuales R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan H están disponibles en el comercio. Los

carbamatos de fórmula (V) se preparó ron a partir de las aminas G-NH₂ que están disponibles en el comercio siguiendo el [procedimiento general de síntesis 1].

5 La quinolina requerida, [1,5]-naftiridina, quinazolina y quinoxalina, derivados de fórmula (VII) en los cuales L¹ representa OTf se preparó ron a partir de los derivados de fórmula (VII) correspondientes en los cuales L¹ representa OH siguiendo procedimientos análogo a aquellos a aquellos descritos en WO 2000/40554, WO 2002/008224 y WO 2004/002490.

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

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

Procedimientos generales de síntesis

Procedimiento general de síntesis 1: protección de amina

20 Las aminas son usualmente protegidas como carbamatos tales como Alloc, Cbz, BOC o FMOC. Se los obtiene mediante la reacción de la amina con clorofornato de alilo o bencilo, di *tert*-butil di-carbonato o FMOC-Cl en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También se las puede proteger como derivados *N*-bencilo mediante reacción con bencil bromuro o cloruro en presencia de una base tal como carbonato de sodio o TEA. De manera alternativa, los derivados *N*-bencilo se pueden obtener a través de aminación reductiva en presencia de benzaldehído y de un reactivo borohidruro tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃ en un solvente tal como MeOH, DCE o THF.

25 Estrategias adicionales para introducir otros grupos amina protectores se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento general de síntesis 2: protección de alcoholes

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

Procedimiento general de síntesis 3: desprotección de hidroxilo

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

40

Procedimiento general de síntesis 4: oxazolidinonas vía glicidil ésteres

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

Procedimiento general de síntesis 5: aminación de Buchwald Hartwig

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

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

Procedimiento general de síntesis 6: adición de reactivos orgánicos metálicos a quetonas

5 Los reactivos de Grignard se prepararon mediante la reacción del haluro en un solvente aprótico seco tal como THF o éter con magnesio. La reacción se inicia mediante la adición de una traza de I₂. Los reactivos de litio se prepararon mediante la reacción del haluro en un solvente aprótico seco tal como THF o éter con un reactivo butil-litio. El reactivo órgano metálico se hace reaccionar con la quetona correspondiente entre -80 °C y +60 °C en un solvente aprótico seco tal como THF o éter.

Procedimiento general de síntesis 7: sustitución

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

Procedimiento general de síntesis 8: acoplamiento de amida

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

Procedimiento general de síntesis 9: cis-dihidroxilación

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

Procedimiento general de síntesis 10: desprotección de amino

40 Los bencil carbamatos se desprotegen mediante hidrógenolisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o Pd(OH)₂/C). El grupo Boc se retira bajo condiciones ácidas tales como HCl en un solvente orgánico tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un solvente tal como DCM. Procedimientos adicionales para retirar grupos amina protectores se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (1999), 494–653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento general de síntesis 11: alquilación

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

Procedimiento general de síntesis 12: desprotección de cetal

El cetal es convertido en su quetona correspondiente bajo condiciones ácidas tales como HCl acuoso diluido en MeOH,

AcOH acuoso diluido o mediante el uso de una resina ácida tal como Amberlite IR120H o DOWEX 50W8 en una mezcla agua-solvente tal como MeOH/agua o THF/agua.

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

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

10 Los alcoholes pueden ser directamente oxidados en sus ácidos correspondientes mediante una variedad de procedimientos tal como se describe en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados p.1646–1648. Entre ellos, [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 $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ son frecuentemente empleados.

Procedimiento general de síntesis 14: formación de aldehídos

Los alcoholes pueden ser transformados en sus aldehídos correspondientes mediante oxidación bajo condiciones de Swern (ver D. Swern et al., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480–2482) o Dess Martin (ver D.B. Dess y J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155), respectivamente. De manera alternativa los ésteres pueden ser transformados en sus aldehídos correspondientes mediante reducción controlada con un reactivo hidruro pesado tal como DIBAL.

Procedimiento general de síntesis 15: hidrólisis de éster en ácidos carboxílicos

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

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

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

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

Sección experimental

45 Abreviaturas (tal como se emplean en la presente memoria y en la descripción anterior)

AcOH	ácido acético
AD-mix α	1,4-bis(dihidroquinin)ftalazina, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 y $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
AD-mix β	1,4-bis(dihidroquinidin)ftalazina, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 y $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

	alloc	aliloxicarbonil-
	ac.	acuoso
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
	BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonil-
5	BOC ₂ O	dicarbonato de <i>tert</i> -butilo
	n-BuLi	n-butil litio
	Cbz	benciloxicarbonil-
	CC	cromatografía de columna empleando SiO ₂
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
10	d	día(s)
	DCM	diclorometano
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimide
	DCE	1,2-dicloroetano
	DPEphos	bis(2-difenilfosfinofenil)éter
15	DHQD	dihidroquinidina
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
20	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	eq.	equivalente(s)
25	ESI	ionización de aerosol de electrones
	Et	etilo
	éter	dietiléter
	EtOH	etanol
	Et ₃ SiH	trietilsilano
30	FMOC	9-fluorenilmetiloxicarbonil-
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
	hex	hexano
	HOBT	hidroxibenzotriazol

	KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
	KOtBu	<i>terc-butóxido</i> de potasio
	LiOtBu	<i>terc-butóxido</i> de litio
	mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
5	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	Ms	metansulfonil-
10	MS	espectroscopia de masa
	Ms ₂ O	anhídrido de ácido metanosulfónico
	MS 3A	tamices moleculares (3 Å)
	NaOMe	metilato de sodio
	NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
15	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
	OAc	acetato
	org.	orgánico
	PHAL	ftalazina
	rt	temperatura ambiente
20	sat.	saturado
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsilil-
	TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsilil-
	TBME	<i>terc</i> -butil-metil-éter
25	TEA	triethylamina
	TEMPO	2,2,4,4-tetrametilpiperidina 1-óxido
	Tf	trifluorometansulfonil-
	Tf ₂ O	anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico
	TFA	ácido trifluoroacético
30	THF	tetrahidrofurano
	Ts	<i>p</i> -toluensulfonil-

Todas las temperaturas se presentan en °C. Los compuestos se caracterizan mediante RMN de ¹H (300 MHz) (Varian Oxford); o mediante RMN de ¹H (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los corrimientos químicos se presentan en ppm relativos al solvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, br = amplio, las constantes de acoplamiento se presentan en Hz. De manera alternativa los compuestos son caracterizados mediante LC-MS (Sciex API 2000 con una boba binaria Agilent 1100 y

5 DAD, empleando columnas basadas en RP-C18); mediante TLC (placas de TLC de Merck, sílica gel 60 F₂₅₄); o mediante punto de fusión. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía empleando sílica gel 60A. El NH₄OH que se emplea para CC es 25% acuoso. Los racematos se separan en sus enantiómeros tal como se describe anteriormente. Las condiciones preferidas para HPLC quiral son: Columna ChiralPak AD (4,6 x 250 mm, 5 µm), usando una mezcla isocrática (por ejemplo, a una razón de 10/90) de eluyente A (EtOH, en presencia de dietilamina en una cantidad de por ejemplo, 0,1%) y eluyente B (hexano), a una tasa de flujo de por ejemplo, 0,8 ml/min.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento A: apertura del epóxido

10 Una solución del epóxido (1 mmol) y de la amina (1 mmol) en EtOH/H₂O (9:1, 1 ml) es calentada a 80 °C durante 12 h. Los volátiles se retiran bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante CC.

Procedimiento B: formación de oxazolidinona con CDI

Una solución del amino alcohol (1 mmol) y CDI (1–2 eq.) en THF (2 ml) es calentada a 50 °C hasta que la reacción se completa. La mezcla se repartió empleando EA (20 ml) y agua (20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (20 ml), se secó empleando MgSO₄ y se concentró.

Procedimiento C: protección Cbz de las aminas

15 Una mezcla de amina (1 mmol), NaHCO₃ saturado acuoso (2 ml) y acetona (2 ml) se trata gota a gota con cloroformato de bencilo (1,05 eq.). Después que cesa la evolución de CO₂, la mezcla se repartió empleando EA y NaHCO₃ saturado acuoso, la fase orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida.

Procedimiento D: formación de oxazolidinona

20 Una solución del derivado 1–cloro–2–hidroxi–propan–3–ilo (o clorohidrina) (0,5 mmol) y la amina Cbz–protegida (0,5 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento C) en DMF (2 ml) se trató con LiOtBu (0,68 ml de una solución 2,2 M en THF, 3 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa, se diluye con EA y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró. Se consigue la purificación mediante CC (EA/MeOH 9:1 + 1% de NH₄OH).

Procedimiento E: desprotección BOC

25 La amina BOC protegida (1 mmol) es disuelta en DCM (5 ml) y se la trata con TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró *in vacuo* y se dispone en DCM/NH₄OH acuoso. La fase orgánica se lavó con agua, se secó empleando MgSO₄ y se concentró.

Procedimiento F: sustitución aromática nucleofílica

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

Procedimiento G: hidrogenación del grupo Cbz

35 Una suspensión del bencil carbamato (1 mmol) en MeOH (6 ml) se hidrogena sobre 5 o 10% de Pd/C (200 mg) durante 2 h. El catalizador se filtró y el queque de filtración se lavó cuidadosamente con MeOH y DCM. El filtrado se concentró bajo presión reducida.

Procedimiento H: alquilación de las aminas con mesilatos

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

Procedimiento I: alquilación de aminas con yoduros

45 Una solución de amina (1 mmol), yoduro (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calienta a 70 °C hasta que la reacción se completa (1–3 d). Después de enfriamiento se añadieron agua y EA y las fases se separan. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EA y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x) y solución salina, se

secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó empleando CC.

Procedimiento J: acoplamiento de amida con HATU

5 A una solución de la amina (1 mmol), el ácido (1 mmol) y DIPEA (4 mmol) en DMF (2 ml) se agregó HATU (2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. Se añadieron agua y EA, las fases se separan y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua y solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó empleando CC.

Procedimiento K: acoplamiento de amida con EDCI

10 A una solución de la amina (1 mmol), el ácido (1 mmol) y DIPEA (3 mmol) en DMF (2 ml) se agregó HOBt (1,1 mmol) y EDCI (1,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. Se añadieron agua y EA, las fases se separan y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua y solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó empleando CC.

Procedimiento L: acoplamiento de Buchwald

15 Se carga un vial secado en horno con el bromuro de arilo (1 mmol), acetato de paladio (II) (0,04 mmol), BINAP (0,08 mmol) o bis((2-difenilfosfino)fenil)éter (0,08 mmol), K₃PO₄ (2,5 mmol) y amina (1 mmol). La mezcla resultante se purga con argón por varios minutos. Entonces se agregó dioxano (1 ml) mediante una jeringa y la suspensión resultante se purga con argón durante 3 minutos. Entonces la mezcla se calienta a 85 °C hasta que la reacción se completa. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se extrajo con EA/agua. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó empleando CC.

Procedimiento M: Metilación vía aminación reductiva

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

Procedimiento N: acoplamiento de amida con solución de anhídrido propilfosfónico

30 A una solución de amina (1 mmol), ácido (1 mmol), y DIPEA (2–4 mmol) en DMF (2 ml) se agregó una solución de anhídrido propilfosfónico (50% en EA, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. Se añadieron agua y EA, las fases se separan y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua y solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó empleando CC.

Preparación de los ejemplos

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

1 i) éster de *tert*-butilo de ácido [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-carbámico

40 Una mezcla de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (495 mg, 2,07 mmol, preparada como en WO 2006/032466) y *tert*-butil-[(acetidin-3-il)metil]carbamato (405 mg, 1,05 eq.) en pentanol (2 ml) se calienta a 80 °C durante toda la noche. La mayor parte del solvente se retiró *in vacuo* a una temperatura elevada (50–60 °C). El residuo se trituró con éter para formar el intermedio deseado como sólido castaño claro (300 mg, 42%).

MS (ESI, m/z): 345,5 [M+H⁺].

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

45 A una solución del intermedio 1 i) (290 mg, 0,842 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron Et₃SiH (0,294 ml, 2,2 eq.) y TFA (3 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La solución se concentró a sequedad, luego se diluyó con DCM y se alcalinizó con NH₄OH acuoso. La fase acuosa se extrajo dos veces con 9:1 DCM/MeOH. Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para proveer el intermedio deseado como aceite amarillo (180 mg, 88%).

MS (ESI, m/z): 245,1 [M+H⁺].

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

Una solución de Éster bencílico de ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (3,0 g, 10,5 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento C en THF (60 ml) se enfría a -78 °C antes de la adición gota a gota de *n*-BuLi (5,1 ml de una solución 2,5 M en hex, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se calienta a -15 °C. A esta temperatura se agregó gota a gota (R)-glicidil butirato (1,98 g, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó Cs₂CO₃ (punta de una espátula) y la mezcla se calienta a 40 °C hasta la conversión completa. La mezcla se diluye con EA y se lavó con solución saturada de NH₄Cl y agua. La fase orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró. Mediante CC (hex/EA 2:1 a 1:1) se provee el intermedio deseado como sólido castaño claro (1,09 g, 41%).

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 5,8, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 4,10-3,90 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H).

1 iv) Éster (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmeílico de ácido metanosulfónico

Una solución del intermedio 1 iii) (1 g, 4 mmol) en DCM (20 ml) se enfría a 0 °C. Se añadieron DIPEA (0,62 g, 1,2 eq.) y Ms-Cl (0,502 g, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluye con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró para proveer el intermedio deseado (1,26 g, 97%) como sólido incoloro, que se emplea en la etapa siguiente sin mayor purificación.

MS (ESI, m/z): 329,8 [M+H⁺].

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

Una solución del intermedio 1 iv) (57 mg, 0,173 mmol) y del intermedio 1 ii) (85 mg, 2 eq.) en DMSO seco (1,5 ml) se calienta a 70 °C durante 3 d. Después de enfriamiento a temperatura ambiente se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron y el residuo se purificó empleando CC (DCM-MeOH-NH₄OH 1000:50:4) para proveer el compuesto del título como espuma incolora (16 mg, 19%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,85 (m, 1 H), 6,21 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 4,25 (s, 4 H), 4,14 (m, 2 H), 3,99 (m, 4 H), 3,81 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1 H), 2,98 (m, 5 H),

MS (ESI, m/z): 478,3 [M+H⁺].

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

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

A una solución de (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (antípoda enantiomérico del intermedio 1 iii), preparado a partir de (S)-glicidil butirato, 985 mg, 3,92 mmol, en agua/MeCN 1:1 (20 ml) enfriado a 0 °C se agregó bencen diacetoxiyodo (2,83 g, 2,2 eq.) y TEMPO (122 mg, 0,2 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron EA y Na₂CO₃ saturado y las fases se separan. La fase acuosa se lavó una vez más con EA y luego se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1 M. Entonces la fase acuosa se extrajo 2x con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron para proveer el intermedio deseado como sólido incoloro (847 mg, 81%).

MS (ESI, m/z): 266,3 [M+H⁺].

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

A una solución del intermedio 1 ii) (100 mg, 0,41 mmol), del intermedio 2 i) (103 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,27 ml, 4 eq.) en DMF (4 ml) se agregó HATU (311 mg, 2 eq.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. EA y se agregó agua y las fases se separan. La fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina/agua (3x), se secaron empleando MgSO₄, se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter-DCM-MeOH para obtener el compuesto del título (41 mg, 20%) como sólido castaño claro.

MS (ESI, m/z): 492,2 [M+H⁺].

Ejemplo de referencia 1: (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona

RE1. i) 6-metoxi-4-piperazin-1-il-quinazolina

5 Se agregó piperazina (1,1 g, 12,8 mmol) a una solución de 4-cloro-6-metoxi-quinazolina (0,5 g, 2,6 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se repartió empleando cloroformo y amonio acuoso. La fase orgánica se lavó con agua, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante CC (DCM/MeOH 19:1 + 0,5% de NH₄OH) provee el intermedio deseado (0,57 g, 91%) como aceite amarillo.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,73 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H).

MS (ESI, m/z): 245,0 [M+H⁺].

RE1. ii) (RS)-1-cloro-3-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

15 Una solución del intermedio RE1 i) (0,57 g, 2,3 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TEA (0,32 ml, 1 eq.) y epicloridrina (0,18 ml, 1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. se agregó epicloridrina adicional (0,18 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla se repartió empleando DCM y NH₄OH acuoso, la fase orgánica se secó empleando MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante CC (DCM/MeOH 19:1 + 0,5% de NH₄OH) provee el intermedio deseado (0,4 g, 51%) como aceite amarillo.

MS (ESI, m/z): 337,0 [M+H⁺].

20 *RE1. iii) (RS)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-3-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol*

De acuerdo con el procedimiento A, a partir del intermedio 6 ii) (0,2 g, 0,59 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (0,09 g, 0,59 mmol) se obtuvo el intermedio deseado después de CC (DCM/MeOH 19:1 + 0,5% de NH₄OH) como aceite cafésoso (0,1 g, 38%).

MS (ESI, m/z): 451,9 [M+H⁺].

25 *RE1 iv) (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona*

De acuerdo con el procedimiento B a partir del intermedio 6 iii) (0,1 g, 0,22 mmol) el compuesto del título se obtuvo después de CC (DCM/MeOH 19:1 + 0,5% de NH₄OH) como aceite cafésoso (0,09 g, 85%).

MS (ESI, m/z): 477,8 [M+H⁺].

30 **Ejemplo de referencia 2: (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona**

RE2.i) 2-metoxi-8-piperazin-1-il-[1,5]naftiridina

35 Una solución de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (4,78 g, 20 mmol, preparada como en WO 2006/032466) y piperazina (8,6 g, 100 mmol) en 1-pentanol (20 ml) se calienta a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfría y el precipitado se retira mediante filtración. El filtrado se diluye con EA (100 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase acuosa contiene algo de producto, que se extrajo con DCM/MeOH 9:1 (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó empleando CC (EA/MeOH 4:1 a MeOH) para proveer el intermedio deseado (4,7 g, 96%) como aceite amarillo.

40 RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,40-3,60 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 4H).

MS (ESI, m/z): 245,2 [M+H⁺].

RE2.ii) (RS)-1-cloro-3-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

A partir del intermedio RE2 i) (0,43 g, 1,76 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 6, etapa ii) se aisló el intermedio deseado como aceite amarillo (0,24 g, 40%).

MS (ESI, m/z): 336,8 [M+H⁺].

RE1.iii) (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona

5 En analogía con el Ejemplo de referencia 1, etapas RE1 iii) y RE1 iv) el compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 8 ii) (0,24 g) como espuma incolora (0,14 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,54 (d, J = 5,1, 1H), 8,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,1–7,0 (m, 3H), 6,9–6,8 (m, 2H), 5,90–5,75 (m, 1H), 4,3–4,20 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 4,10–4,00 (m, 1H), 4,90–4,80 (m, 1H), 4,80–4,60 (m, 4H), 3,00–2,80 (m, 6H).

MS (ESI, m/z): 478,2 [M+H⁺].

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

RE3.i) éster de terc-butilo de ácido [(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico

15 Una mezcla de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (1,50 g, 6,27 mmol, preparada como en WO 2006/032466) y (S)-(-)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (1,17 g, 6,27 mmol) en pentanol (5 ml) y DIPEA (1,24 ml, 1,2 eq.) se calienta a 80 °C durante toda la noche. La mayor parte del solvente se retiró *in vacuo* a una temperatura elevada (50–60 °C). El residuo se trituró con éter para retirar la amina residual. el licor madre se concentró y el residuo se somete a cromatografía empleando SiO₂ (DCM–MeOH–NH₄OH 1000:50:4) para proveer el intermedio deseado como una espuma castaño claro (1,86 g, 86%).

MS (ESI, m/z): 345,2 [M+H⁺].

RE3.ii) (S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamina

20 A una solución del intermedio RE3 i) (913 mg, 2,65 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron Et₃SiH (0,463 ml, 1,1 eq.) y TFA (5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La solución se concentró a sequedad, luego se diluye con DCM y se alcaliniza con NH₄OH acuoso. La fase acuosa se extrajo dos veces con 9:1 DCM/MeOH. Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para proveer el intermedio deseado como un sólido café (535 mg, 83%).

25 MS (ESI, m/z): 245,2 [M+H⁺].

RE3.iii) (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona

30 Una solución del intermedio RE3 ii) (50 mg, 0,152 mmol) y (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico (antípoda enantiomérico del intermedio 1 iv), preparado a partir de (S)-glicidil butirato en analogía con el Ejemplo 1, etapas iii) y iv), 111 mg, 3 eq.) en DMSO seco (1,5 ml) se calienta a 70 °C durante 3 d. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron y el residuo se purificó empleando CC (DCM–MeOH–NH₄OH 1000:50:4) para proveer el compuesto del título como espuma amarillo pálido (18 mg, 25%).

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

MS (ESI, m/z): 478,0 [M+H⁺].

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

40 3.i) Éster bencílico de ácido [1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-carbámico

45 Un vial secado en horno se carga con 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (comercial; 2,0 g, 7,78 mmol), paladio(II)acetato (70 mg, 0,31 mmol), DPEphos (335 mg, 0,62 mmol), K₃PO₄ (4,13 g, 19,45 mmol) y Éster bencílico de ácido acetidin-3-il-carbámico (1,68 g, 8,17 mmol). La mezcla resultante se purga con argón durante varios minutos. Entonces se agregó dioxano (25 ml) mediante una jeringa y la suspensión resultante se purga con argón durante 3 min. Entonces la mezcla se calienta a 85 °C durante toda la noche. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se extrajo con EA/agua. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. Al sólido resultante se

añadieron TBME y unas pocas gotas de DCM y MeOH y la mezcla se somete a sonicación durante 5 min y se filtró para proveer el intermedio del título como un sólido castaño claro (2,53 g, 85%).

MS (ESI, m/z): 338,1 [M+H⁺].

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

5 De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio 3.i), el intermedio deseado es aislado como un sólido incoloro (1,13 g, 70%).

MS (ESI, m/z): 249,5 [M+H⁺].

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

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

MS (ESI, m/z): 353,3 [M+H⁺].

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

20 Una solución del intermedio 3.iii) (11,16 g, 30 mmol) y CDI (5,57 g, 33 mmol) en THF (130 ml) se calienta a 50 °C durante 2 h; la mezcla se concentró *in vacuo* y se repartió empleando EA y agua. Se filtró algo del producto cristalizado y se lavó con H₂O y EA para proveer 5,21 g. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante se purificó mediante CC (DCM/MeOH 1000:50:4) para proveer 2,28 g adicionales como un sólido incoloro (7,49 g, 63%).

MS (ESI, m/z): 379,2 [M+H⁺].

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

25 Una suspensión del intermedio 3.iv) (11,49 g, 29,1 mmol) en THF (30 ml) se trató con TBAF (1 M en THF, 29,1 ml). La solución amarilla se agitó a 0 °C durante 3 h y luego se repartió empleando agua y EA. Se filtró algo del producto de cristalización y se lavó con H₂O y EA para proveer 6,49 g. La fase acuosa se extrajo con EA (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron empleando MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. el producto crudo se trituró con EA para proveer 1,23 g (total 7,72 g, 95% como un sólido blancuzco).

MS (ESI, m/z): 265,5 [M+H⁺].

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

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

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

35 MS (ESI, m/z): 343,2 [M+H⁺].

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

De acuerdo con el procedimiento H y a partir de los intermedios 45.ii) y 45.vi), se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (49 mg, 28%).

40 MS (ESI, m/z): 495,1 [M+H⁺].

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

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

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

MS (ESI, m/z): 226,0 [M+H⁺].

5 **4.ii) Éster (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico de ácido metanosulfónico**

En analogía con el Ejemplo 1.iv), el compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 46.i y Ms-Cl como un sólido amarillo (1,62 g, 100%).

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

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

Una mezcla del intermedio 4.ii) (640 mg, 2,11 mmol) y NaI (1,27 g, 8,44 mmol) en acetona (12 ml) se calienta a reflujo durante 3 h. El solvente se evapora y el residuo se extrajo con agua/DCM. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para proveer el compuesto del título como un sólido amarillo (600 mg, 85%).

15 MS (ESI, m/z): 335,9 [M+H⁺].

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

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 3.ii) y del intermedio 4.iii), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (45 mg, 35%).

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

MS (ESI, m/z): 456,6 [M+H⁺].

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

25 **5.i) Éster (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico de ácido metanosulfónico**

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

MS (ESI, m/z): 330,1 [M+H⁺].

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

30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (393 mg, 70%) a partir del intermedio 47.i) y NaI siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 etapa 46.iii).

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

MS (ESI, m/z): 362,1 [M+H⁺].

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

Se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (50 mg, 45%) a partir de los intermedios 3.ii) y 5.ii) siguiendo el procedimiento I.

MS (ESI, m/z): 482,2 [M+H⁺].

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

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

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

MS (ESI, m/z): 369,3 [M+H⁺].

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

En analogía con la preparación del intermedio 3.iv), el compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 6.i) como un sólido blancuzco (7,49 g, 63%).

MS (ESI, m/z): 395,1 [M+H⁺].

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

10 En analogía con la preparación del intermedio 3.iii), el compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio 6.ii) como un sólido incoloro (7,72 g, 95%).

MS (ESI, m/z): 281,3 [M+H⁺].

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

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

MS (ESI, m/z): 435,2 [M+H⁺].

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

Una suspensión del intermedio 6.iv) (4,19 g, 9,64 mmol) y NaI (5,78 g, 38,57 mmol) en acetona (70 ml) se somete a reflujo durante 5 h. El solvente se evapora y el residuo se extrajo con agua/DCM. De esta manera el producto deseado precipita como un sólido rosado pálido (3,39 g, 90%).

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

MS (ESI, m/z): 391,1 [M+H⁺].

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

30 De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 45.ii) y del intermedio 48.v) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo (40 mg, 24%).

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

MS (ESI, m/z): 511,2 [M+H⁺].

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

7.i) Éster bencílico de ácido [1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-il]-carbámico

40 De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 6-metoxi-quinolin-4-il éster de ácido trifluorometanosulfónico (preparado de acuerdo con WO2000040554) y Éster bencílico de ácido acetidin-3-il-carbámico (comercial), el intermedio deseado se aisló después de CC (DCM/ MeOH/ NH₄OH: 100/50/4) como un sólido amarillo (1,25 g, 35%).

MS (ESI, m/z): 364,3 [M+H⁺].

7.ii) 1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamina

De acuerdo con el procedimiento G pero empleando Pd(OH)₂ en lugar de Pd/C y a partir del intermedio 49.i) el intermedio deseado es aislado como un sólido amarillo (248 mg, 33%).

MS (ESI, m/z): 230,4 [M+H⁺].

5 7.iii) 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 49.ii) y del intermedio 48.v) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo (17 mg, 15%).

MS (ESI, m/z): 492,0 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 8: (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona**

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

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

MS (ESI, m/z): 365,2 [M+H⁺].

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

De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio 50.i) el intermedio deseado es aislado como un sólido incoloro (1,55 g, 59%).

20 MS (ESI, m/z): 231,6 [M+H⁺].

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

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 8.ii) y del intermedio 4.iii se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (33 mg, 25%).

MS (ESI, m/z): 438,3 [M+H⁺].

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

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 50.ii) y del intermedio 47.ii) se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (39 mg, 30%).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,31 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,82 (m, 1 H), 6,20 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,67 (m, 3 H), 4,22 (s, 4 H), 4,11 (m, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 3,83 (m, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,04 (m, 1 H).

MS (ESI, m/z): 464,3 [M+H⁺].

Ejemplo 10: 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

35 De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 50.ii) y del intermedio 45.vi), se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (22 mg, 18%).

MS (ESI, m/z): 477,0 [M+H⁺].

De manera alternativa, el compuesto del título se sintetiza de acuerdo con las etapas 52.i) a 52.iii) a continuación.

40 10.i) éster de terc-butilo de ácido 3-(((R)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-acetidin-1-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento H y a partir de éster de terc-butilo de ácido 3-amino-acetidin-1-carboxílico (comercial)

y del intermedio 3.vi), se aisló el compuesto del título como un sólido castaño claro pálido (960 mg, 52%).

MS (ESI, m/z): 419,2 [M+H⁺].

102.ii) 6-((R)-5-(Acetidin-3-ilaminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

5 De acuerdo con el procedimiento E y a partir del intermedio 10.i), se aisló el compuesto del título como un sólido castaño claro pálido (552 mg, 100%).

MS (ESI, m/z): 319,1 [M+H⁺].

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

10 De acuerdo con el procedimiento F y a partir de éster 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilico de ácido trifluorometanosulfónico (preparado de acuerdo con WO 02/008224) y del intermedio 10.ii) se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (270 mg, 38%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,06 (m, 2 H), 7,49 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 6,24 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,72 (m, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 4,00 (m, 5 H), 3,49 (m, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 2,94 (m, 1 H).

15 MS (ESI, m/z): 477,0 [M+H⁺].

Ejemplo 11: 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 8.ii) y del intermedio 6.v), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (252 mg, 33%).

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 9,08 (m, 1 H), 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,19 (m, 1 H), 4,68 (m, 3 H), 4,13 (m, 2 H), 3,92 (m, 6 H), 3,33 (s, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H).

MS (ESI, m/z): 493,0 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 12: 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**

12.i) Éster bencílico de ácido [1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-il]-carbámico

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

MS (ESI, m/z): 365,2 [M+H⁺].

30 12.ii) 1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamina

De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio 12.i) el intermedio deseado se aisló como un sólido incoloro (0,31 g, 82%).

MS (ESI, m/z): 231,4 [M+H⁺].

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

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 12.ii) y del intermedio 3.vi), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (5 mg, 5%).

MS (ESI, m/z): 476,9 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 13: 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

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

Una solución del intermedio 6.iii) (2,77 g, 9,88 mmol) en DCM anhidro (100 ml) y DIPEA (4,7 ml, 28,2 mmol) se enfría a 0 °C y se agregó Ms-Cl (1,07 ml, 13,8 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo amarillo se trituró con EA/DCM/éter para proveer el compuesto del título como un sólido incoloro (2,45 g, 69%).

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

MS (ESI, *m/z*): 359,3 [M+H⁺].

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

- 10 De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 12.ii) y del intermedio 13.i), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (10 mg, 10%).

MS (ESI, *m/z*): 493,1 [M+H⁺].

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

- 15 A una solución de ejemplo 11 en MeOH (1,5 ml) y unas pocas gotas de DCE se agregó a una solución acuosa al 37% de formaldehído. Después de 10 min, se agregó NaBH₃CN y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detiene mediante la adición de HCl 0,1 M. Se agregó EA y la mezcla se alcaliniza empleando NH₄OH. La fase acuosa se extrajo con EA (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó empleando CC (DCM-MeOH-NH₄OH 1000-50-4) para proveer el compuesto del título como un sólido incoloro (14 mg, 91%).

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (m, 2 H), 8,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,90 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 6,25 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 4,22 (m, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,80 (dd, *J* = 9,1, 7,0 Hz, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,39 (s, 2 H), 2,77 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

MS (ESI, *m/z*): 507,1 [M+H⁺].

- 25 **Ejemplo 15: 6-((*S*)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

15.i) Éster (*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetílico de ácido toluen-4-sulfónico

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio 6.iv) a partir del enantiómero del intermedio 6.iii) obtenido a partir de *terc*-butil-dimetil-((*R*)-1-oxiranilmetoxi)-silano como un sólido blancuzco (400 mg, 30%).

MS (ESI, *m/z*): 435,3 [M+H⁺].

15.ii) 6-((*R*)-5-Yodo metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 35 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio 15.i) de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 4 etapa 4.iii). Se la obtiene como un sólido blancuzco (120 mg, 33%).

MS (ESI, *m/z*): 391,1 [M+H⁺].

15.iii) 6-((*S*)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 40 De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 8.ii) y del intermedio 15.ii), se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo (19 mg, 13%).

MS (ESI, *m/z*): 493,0 [M+H⁺].

Ejemplo 16: (*RS*)-6-(5-{2-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona

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

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

5 MS (ESI, m/z): 383,2 [M+H⁺].

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

De acuerdo con el procedimiento B el intermedio del título se obtuvo a partir del intermedio 58.i) y se aisló como un sólido naranja (1,53 g, 65%) después de CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4).

MS (ESI, m/z): 409,4 [M+H⁺].

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

Una solución del intermedio 16.ii) (1,50 g, 3,67 mmol) en THF (10 ml) se trató con solución TBAF (1 M en THF, 1 eq.). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h, después de los cual se añadieron agua y EA. La fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron empleando MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de éter/EA para proveer el intermedio del título como un sólido castaño claro (730 mg, 68%).

15 MS (ESI, m/z): 295,1 [M+H⁺].

16.iv) Éster 2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilico de ácido (*RS*)-metanosulfónico

20 Una solución del intermedio 16.iii) (700 mg, 2,34 mmol) en DCM anhidro (12 ml) y DIPEA (1,1 ml, 6,8 mmol) se enfría a 0 °C y se agregó Ms-Cl (0,23 ml, 2,9 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo amarillo se purificó empleando CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer el intermedio del título como un castaño claro (795 mg, 90%).

MS (ESI, m/z): 373,1 [M+H⁺].

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

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 8.ii) y del intermedio 16.iv), se aisló el compuesto del título como un sólido blancuzco (38 mg, 25%).

MS (ESI, m/z): 507,1 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 17:** 6-[(*S*)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 1.ii) y del intermedio 15.i), se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (8 mg, 9%).

MS (ESI, m/z): 507,0 [M+H⁺].

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

RE4.i) (*R*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamina

El compuesto del título se obtuvo a partir de (*R*)-(+)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (comercial) en analogía con el Ejemplo de referencia 3 (etapas RE.i) y RE3.ii)) como un sólido incoloro (627 mg, 54% sobre dos etapas).

40 MS (ESI, m/z): 245,2 [M+H⁺].

RE4.ii) ([(*R*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido *S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo a partir de intermedio RE4.i) y del intermedio 2.i) siguiendo el procedimiento J y se

aisló como una espuma incolora (20 mg, 34%).

MS (ESI, m/z): 492,2 [M+H⁺].

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

5 *RE5.i) ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico*

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio 2.i) a partir del intermedio 4.i). El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (1,01 g, 79%).

MS (ESI, m/z): 240,3 [M+H⁺].

10 *RE5.ii) [(R)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico*

El compuesto del título se obtuvo a partir del intermedio RE5.i) y del intermedio RE4.i) siguiendo el procedimiento J, y se aisló como un sólido castaño claro (41 mg, 67%).

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

15 *RE6.i) Éster de terc-butilo de ácido [(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico*

De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina y (S)-(-)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina se aisló el intermedio del título como un aceite amarillo (304 mg, 48%).

MS (ESI, m/z): 363,1 [M+H⁺].

RE6.ii) (S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamina

20 De acuerdo con el procedimiento E y a partir del intermedio RE6.i) se aisló el intermedio del título como un sólido amarillo pálido (176 mg, 81%).

MS (ESI, m/z): 263,3 [M+H⁺].

RE6.iii) 6-((R)-5-[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

25 De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio RE6.ii) y del intermedio 3.vi), se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (12 mg, 32%).

MS (ESI, m/z): 509,1 [M+H⁺].

Ejemplo de referencia 7: 6-((R)-5-{2-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

30 *RE.i) Éster de terc-butilo de ácido (3R)-3-hidroxi-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-butírico*

El intermedio del título se preparó de acuerdo con el procedimiento A, a partir de éster de terc-butilo de ácido (R)-oxiranil-acético (0,5 g, 3,2 mmol, preparado de acuerdo con JACS, **2000**, 122, 11090) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (0,577g, 3,2 mmol) y se aisló como un sólido castaño claro (0,98 g, 90% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 339,4 [M+H⁺].

35 *RE7. ii) Éster de terc-butilo de ácido (R)-[2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acético*

El intermedio del título se preparó de acuerdo con el procedimiento B, a partir del intermedio RE7. i) (0,98 g, 2,9 mmol) y se aisló después de cromatografía empleando SiO₂ (hept/EA 1:1, 1:2, EA) y trituración con éter como un sólido blancuzco (0,35 g, 33%).

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,54 (s, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,91 (m, 1 H), 4,11 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,42 (s, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

MS (ESI, m/z): 365,2 [M+H⁺].

RE7.iii) ácido [(R)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acético

Una solución del intermedio RE7.ii) (0,26 g, 0,7 mmol) en DCM (2,5 ml) se trató con trietilsilano (0,127 ml) y TFA (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se agregó agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y se secó a alto vacío HV para proveer el intermedio del título (0,15 g, 70% de rendimiento) como un sólido incoloro.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,54 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 4,11 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,41 (s, 2 H), 2,81 (m, 2 H).

RE7.iv) 6-((R)-5-{2-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Una solución del intermedio RE7.iii) (0,055 g, 0,178 mmol) y del intermedio RE2.i) (0,043 g, 0,178 mmol) en DMF (1,5 ml) se trató con DIPEA (0,088 ml, 3 eq.) y gota a gota con una solución de anhídrido propilfosfónico (50% en EA, 0,116 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se repartió empleando EA (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo se trituró con EA/MeOH, se filtró y se secó bajo alto vacío para proveer 0,044 g (46% de rendimiento) de un sólido amarillento.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,51 (br, 1 H), 8,46 (m, 1 H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,17 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 3,98 (m, 4 H), 3,66 (m, 10 H), 3,40 (s, 2 H).

MS (ESI, m/z): 535,5 [M+H⁺].

Ejemplo 18: N-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida

Una solución del intermedio RE7.iii) (0,055 g, 0,178 mmol) y del intermedio 8.ii) (0,041 g, 0,178 mmol) en DMF (1,5 ml) se trató con DIPEA (0,088 ml, 3 eq.) y gota a gota con una solución de anhídrido propilfosfónico (50% en EA, 0,116 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se repartió empleando EA (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo se trituró con EA/MeOH, se filtró y se secó bajo alto vacío para proveer 0,033 g (36% de rendimiento) de un sólido amarillento.

MS (ESI, m/z): 521,3 [M+H⁺].

Ejemplo 19: [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-amida de ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

En analogía con el Ejemplo de referencia RE7.iv) y a partir del intermedio 8.ii) (60 mg, 0,258 mmol), intermedio 2.i) (69 mg, 1 eq.), el residuo se purificó empleando CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer el compuesto del título como un sólido incoloro (47 mg, 38%).

Ejemplo 20: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento M y a partir del compuesto 1.v), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (7 mg, 68%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,02 (m, 3 H), 6,85 (m, 1 H), 6,20 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 4,25 (m, 4 H), 4,05 (m, 6 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,77 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H).

MS (ESI, m/z): 492,3 [M+H⁺].

Ejemplo 21: 6-[(R)-5-([1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento M y a partir del compuesto 3.vii), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (23 mg, 70%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 9,24 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,89 (m, 2 H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 4,78 (m, 3 H), 4,51 (m, 4 H), 4,02 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,76 (dd, J = 8,5,

7,0 Hz, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 2,73 (dd, $J = 8,5, 6,4$ Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H).

MS (ESI, m/z): 508,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22: 6-((R)-5-((2-hidroxi-etil)-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 5 A una solución agitada del compuesto 6.vi) (34 mg, 0,07 mmol) y (*tert*-butildimetilsililo)acetaldehído (0,064 ml, 4,4 eq.) en DCE (1,2 ml) y MeOH (0,1 ml) se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (76 mg, 5,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vierte en HCl 0,1 M y se lavó con éter. La fase acuosa se alcaliniza con NH_4OH y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando $MgSO_4$, se filtraron y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se dispone en TFA-agua 1:1 (2ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La solución se concentró a sequedad y el residuo se alcaliniza con NH_4OH . La mezcla se extrajo varias veces con DCM-MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando $MgSO_4$, se filtraron y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se purificó empleando CC (DCM-MeOH- NH_4OH 1000-50-4 \rightarrow 1000-100-8) para proveer el compuesto del título como un sólido incoloro (9 mg, 24%).

15 RMN de 1H (DMSO- d_6) δ : 10,53 (s, 1 H), 8,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,09 (m, 2 H), 6,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 4,81 (m, 1 H), 4,51 (m, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,91 (m, 4 H), 3,71 (m, 1 H), 3,50 (d, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,15 (d, $J = 5,3$ Hz, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,72 (m, 2 H).

MS (ESI, m/z): 537,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23: [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amida de ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico

- 20 De acuerdo con el procedimiento N y a partir del intermedio 1.ii) y del intermedio RE5.i), se aisló el compuesto del título como un sólido blancuzco (3 mg, 3%).

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : (d, $J = 4,98$ Hz, 1 H) , 8,15 (d, $J = 9,08$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,08 (m, 3 H), 6,21 (m, 1 H), 5,03 (m, 1 H), , 4,23 (m, 4 H), 3,98 (m, 3 H), 3,71 (t, $J = 6,4$, Hz, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,04 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H).

MS (ESI, m/z): 466,1 $[M+H]^+$.

- 25 **Ejemplo 24: 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-2-metil-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

24.i) Éster 6-metoxi-2-metil-quinolin-4-ilico de ácido trifluoro-metanosulfónico

- 30 A una solución enfriada a hielo de 6-metoxi-2-metil-quinolin-4-ol (comercial, 1,7 g, 9 mmol) en DCM/DMF 2:1 (30 ml) y TEA (2,1 ml) se agregó poco a poco fenilo bis (trifluorometansulfonimida) (6,4 g, 18 mmol). La suspensión se agitó a 40 °C durante toda la noche. Se evapora el DCM bajo presión reducida y el residuo se repartió empleando $NaHCO_3$ saturado y EA. Las fases se separan y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución salina, se secaron empleando $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó empleando CC (EA/Hept 1:1) para proveer el intermedio del título como aceite amarillo (1,2 g, 42%).

MS (ESI, m/z): 322,2 $[M+H]^+$.

- 35 24.ii) Éster bencílico de ácido [1-(6-metoxi-2-metil-quinolin-4-il)-acetidin-3-il]-carbámico

De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 24.i) y éster bencílico de ácido acetidin-3-il-carbámico, el intermedio deseado es aislado como aceite amarillo (165 mg, 23%).

MS (ESI, m/z): 378,1 $[M+H]^+$.

24.iii) 1-(6-metoxi-2-metil-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamina

- 40 De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio 24.ii) el intermedio deseado es aislado como aceite amarillo (165 mg, 23%).

MS (ESI, m/z): 244,3 $[M+H]^+$.

24.iv) 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-2-metil-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 24.iii) y del intermedio 6.v), se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (11 mg, 12%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,86 (s, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,51 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,13 (m, 1 H), 6,81 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 4,52 (m, 2 H), 3,91 (m, 8 H), 3,30 (s, 2 H), 3,03 (m, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 1,98 (m, 1 H).

MS (ESI, m/z): 506,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 25: (R)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-3-fenil-oxazolidin-2-ona

25.i) (1-Benzhidril-acetidin-3-il)-metil-amina

10 A una solución de 1-benzhidril-acetidin-3-ilo éster de ácido metanosulfónico (comercial, 40 g, 126 mmol) en *i*-PrOH (440 ml) se agregó metilamina (41% en agua, 320 ml). La mezcla se calienta en un reactor Parr de 1,6 L durante 3,5 h a 75 °C (1,5 – 2 bar). Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente la solución se concentró, se diluye con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron empleando MgSO_4 y se concentró. El residuo se suspende en TBME (150 ml) y se trató con AcOH (7,28 ml, 126 mmol). La mezcla se agitó
15 durante 1 h a temperatura ambiente y los cristales se filtraron, se lavaron con TBME y se secaron bajo alto vacío para proveer el intermedio del título como su sal AcOH (15,07 g, 38%).

MS (ESI, m/z): 253,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25.ii) Éster bencílico de ácido (1-benzhidril-acetidin-3-il)-metil-carbámico

20 De acuerdo con el procedimiento C y a partir del intermedio 25.i) se aisló el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (10,6 g, 100%).

MS (ESI, m/z): 387,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25.iii) Éster bencílico de ácido acetidin-3-il-metil-carbámico

25 Una solución del intermedio 25.ii) (3,7 g, 9,6 mmol) en DCM (20 ml), enfriado a 0 °C, se trató con 1-cloroetilcloroformato (1,46 ml, 1,4 eq.) y se la deja calentar hasta la temperatura ambiental. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se concentró. El residuo se disuelve en MeOH (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró y el residuo sólido se trituró con EA, se filtró y se lavó con EA para proveer el intermedio del título como su sal HCl (1,36 g, 55%).

MS (ESI, m/z): 221,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25.iv) Éster bencílico de ácido [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-carbámico

30 De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilo éster de ácido trifluorometanosulfónico (preparado de acuerdo con WO2000040554) y del intermedio 133.iii), el intermedio deseado es aislado como aceite café (6,27 g, 100%).

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

25.v) [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amina

35 De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio 25.iv) el intermedio deseado es aislado como un sólido amarillo pálido (2,7 g, 67%).

MS (ESI, m/z): 245,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25.vi) (R)-1-cloro-3-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-propan-2-ol

40 Se agregó (R)-epicloridrina (0,88 ml, 2,5 eq.) gota a gota a una suspensión del intermedio 25.v) (1,09 g, 4,46 mmol) y MgSO_4 (1,25 g) en MeOH (15 ml) y la mezcla se calienta a 40 °C durante 6 h. La mezcla se dispone en EA y se lavó con agua. La fase orgánica se secó empleando MgSO_4 y se concentró para proveer el intermedio del título como un sólido amarillo claro (1,18 g, 79%).

MS (ESI, m/z): 337,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25.vii) (R)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-3-fenil-oxazolidin-2-ona

Se añadió LiOtBu (2,2 M en THF, 0,2 ml, 3 eq.) a una solución del intermedio 25.vi) (50 mg, 0,15 mmol) y éster bencílico de ácido fenil-carbámico (34 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 1 semana después de la cual la solución se diluyó con EA, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó empleando CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:25:2) para proveer el compuesto del título como espuma amarillo pálido (28 mg, 45%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,36 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 4,56 (m, 2 H), 4,24 (m, 2 H), 4,09 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,85 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 2,39 (m, 3 H).

10 MS (ESI, m/z): 420,3 [M+H⁺].

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir del intermedio 25.vi) empleando el Éster bencílico de ácido carbámico apropiado en analogía con el Ejemplo 25:

Ejemplo	Nombre químico	Rendimiento	MS (ESI) [M+H ⁺]
26	(R)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona	33%	486,2
27	(R)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona	41%	502,3
28	(R)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona	34%	472,4
29	(R)-3-(4-etil-fenil)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona	45%	448,5
30	(R)-3-(3,4-dimetil-fenil)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona	40%	448,3
31	(R)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona	38%	462,1
32	(R)-3-(3-dimetilamino-fenil)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona	30%	463,2
33	(R)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona	23%	518,0

34	(R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona	39%	514,1
35	(R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona	29%	514,1
36	(R)-3-benzotiazol-6-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona	35%	476,9
37	(R)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona	25%	464,2
38	(R)-3-benzotiazol-5-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona	35%	477,0
39	(R)-3-(3-fluoro-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona	28%	438,3

Ejemplo 40: [(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido 1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-carboxílico

40.i) É de *terc-butilo* de ácido [(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico

- 5 De acuerdo con el procedimiento C y a partir de 3-fluoro-4-metil-anilina (comercial) se obtuvo el intermedio Cbz-*protegido* correspondiente en rendimiento cuantitativo. Se agregó LiOtBu (2,2 M en THF, 6,8 ml, 3 eq.) a una solución del último (1,3 g, 5,0 mmol) y *éster de terc-butilo* de ácido (R)-oxiranilmetil-carbámico (comercial, 0,87 g, 5,0 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana después de lo cual la solución se diluye con EA, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó empleando CC (Hept-EA 2:1) para proveer el intermedio del título como un aceite incoloro (1,32 g, 81%).

MS (ESI, m/z): 324,3 [M+H⁺].

40.ii) Éster de *terc-butilo* de ácido 3-([(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbamoil)-acetidin-1-carboxílico

- 15 De acuerdo con el procedimiento E y a partir del intermedio 40.i) se obtuvo la amina libre correspondiente como un sólido incoloro (300 mg, 46%). De acuerdo con el procedimiento N esta última se hizo reaccionar con mono-éster de *terc-butilo* de ácido acetidin-1,3-dicarboxílico (comercial) para proveer el intermedio del título como sólido amarillo (340 mg, 94%).

MS (ESI, m/z): 408,3 [M+H⁺].

40.iii) [(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido acetidin-3-carboxílico

- 20 De acuerdo con el procedimiento E y a partir del intermedio 40.ii) se aisló el intermedio del título como un sólido incoloro (192 mg, 80%).

MS (ESI, m/z): 308,3 [M+H⁺].

40.iv) [(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido acetidin-3-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento F y a partir del intermedio 40.iii) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilo éster de ácido trifluorometanosulfónico (preparado de acuerdo con WO2000040554), se aisló el intermedio del título como espuma blancuzca (49 mg, 65%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,34 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 8,04 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J = 12,0, 2,1$ Hz, 1 H), 7,03 (m, 3 H), 6,28 (m, 1 H), 6,19 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,59 (m, 2 H), 4,04 (t, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,84 (dd, $J = 9,4, 6,2$ Hz, 1 H), 3,74 (dd, $J = 6,4, 4,4$ Hz, 2 H), 2,19 (d, $J = 2,1$ Hz, 3 H).

MS (ESI, m/z): 466,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

10 **Ejemplo 41: (RS)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-(2-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino)-etil)-oxazolidin-2-ona**

41.i) (RS)-4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-butan-2-ol

15 Se añadió LiClO_4 (6,31 g, 60 mmol) a una solución de (RS)-terc-butil-dimetil-(2-oxiranil-ethoxi)-silano (4 g, 20 mmol, preparado de acuerdo con *Heterocycles* (1987), 25(1), 329-32) en MeCN (60 ml). Se agregó 3-fluoro-4-metil-anilina (2,28 g, 18 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó empleando CC (DCM/MeOH/ NH_4OH 1000:25:2) para proveer el intermedio del título como aceite café (5,56 g, 86%).

MS (ESI, m/z): 328,4 [$\text{M}+\text{H}^+$].

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

20 De acuerdo con el procedimiento B y a partir del intermedio 41.i) se aisló el intermedio del título como sólido blancuzco (1,22 g, 45%).

MS (ESI, m/z): 354,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

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

25 Una solución del intermedio 41.ii) (1,20 g, 3,40 mmol) en THF (8 ml) se trató con solución TBAF (1 M en THF, 1 eq.). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h, después de lo cual se añadieron agua y EA. La fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron empleando MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con EA-DCM-MeOH-éter para proveer el intermedio del título como sólido incoloro (478 mg, 59%).

MS (ESI, m/z): 240,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

41.iv) Éster 2-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etílico de ácido (RS)-metanosulfónico

30 Se agregó MsCl (0,19 ml, 2,4 mmol) gota a gota a una solución enfriada a hielo del intermedio 41.iii) (470 mg, 2,0 mmol) en DCM anhidro (12 ml) y DIPEA (0,93 ml, 5,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo amarillo se purificó empleando CC (DCM/MeOH/ NH_4OH 1000:50:4) para proveer el intermedio del título como sólido castaño claro (600 mg, 96%).

35 MS (ESI, m/z): 318,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

41.v) (RS)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-(2-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino)-etil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 1.ii) y del intermedio 41.iv), se aisló el compuesto del título como sólido blancuzco (34 mg, 18%).

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,30 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,33 (dd, $J = 2,3, 12,0, 1,2$ Hz, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 7,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 6,21 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,18 (m, 2 H), 4,07 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,98 (m, 3 H), 3,68 (m, 1 H), 3,48 (m, 3 H), 2,92 (m, 3 H), 2,24 (m, 2 H), 1,99 (m, 2 H).

MS (ESI, m/z): 466,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 42: 6-[(R)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-

3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

42.i) Éster bencílico de ácido ((S)-2-hidroxi-3-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-propil)-carbámico

5 De acuerdo con el procedimiento A y a partir del intermedio 25v) y éster bencílico de ácido (S)-oxiranilmetil-carbámico (comercial), se aisló el compuesto del título como aceite amarillo (1,06 g, 53%).

MS (ESI, m/z): 452,3 [M+H⁺].

42.ii) (S)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona

10 Se agregó NaH (55% en aceite mineral, 113 mg, 2,35 mmol) a una solución del intermedio 42.i) (1,06 g, 2,35 mmol) en DMF (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, se secaron empleando MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó empleando CC (DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) para proveer el intermedio del título como espuma amarilla (0,25 g, 31%).

MS (ESI, m/z): 344,6 [M+H⁺].

15 42.iii) 6-[(R)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento L y a partir del intermedio 42.ii) y 6-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (preparado de acuerdo con WO2007118130), se aisló el compuesto del título como sólido amarillo pálido (21 mg, 29%).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,18 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 3,87 (m, 3 H), 3,55 (s, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 2,70 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H).

MS (ESI, m/z): 492,1 [M+H⁺].

Ejemplo 43: (R)-3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona

25 De acuerdo con el procedimiento L y a partir del intermedio 42.ii) y 3-cloro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina (comercial), se aisló el compuesto del título como espuma amarilla (10 mg, 24%).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 4,46 (m, 8 H), 4,09 (dd, J = 10,8, 7,6 Hz, 1 H), 3,97 (m, 3 H), 3,67 (m, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

MS (ESI, m/z): 480,4 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 44: (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-([1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino)-metil-oxazolidin-2-ona**

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio 1.ii) y del intermedio 4.iii), se aisló el compuesto del título como espuma amarilla (36 mg, 28%).

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,30 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 12,6, 2,3 Hz, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,53 (m, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,99 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,82 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1 H), 3,07 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 3,00 (m, 4 H), 2,89 (m, 3 H).

MS (ESI, m/z): 452,2 [M+H⁺].

Ejemplo 45: 7-fluoro-6-((R)-5-([1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

40 45.i) 6-(3-cloro-2-hidroxi-propilamino)-7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución de 6-amino-7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (1 g, 5 mmol, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 1994, 58, 788) y (S)-epicloridrina (0,467 g, 5 mmol) en EtOH/H₂O (9:1, 20 ml) se calienta a 80 °C durante 3 d. Los volátiles se retiran bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de MeOH para proveer un sólido café (0,83 g, 57%).

MS (ESI, m/z): 291,2 [M+H⁺].

45.i) 6-(5-clorometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 5 Una solución del intermedio 45.i) (0,83 g, 2 mmol) en THF (20 ml) se trató con CDI (0,39 g, 1,2 eq.). La mezcla se calienta a 50 °C durante 3 d, se agregó NaH (0,03g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se repartió empleando EA y agua. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó empleando MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó empleando CC (EA/MeOH 19:1, 9:1) para proveer el intermedio del título (0,38g, 60% de rendimiento).

MS (ESI, m/z): 317,1 [M+H⁺].

45.iii) 6-(5-yodo metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 10 Una solución caliente del intermedio 45.ii) (0,38 g, 1,2 mmol) en 2-butanona (3 ml) se trató con NaI (0,36 g, 2 eq.). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 d. La suspensión resultante se vierte en agua y el precipitado se retira mediante filtración y se purificó mediante CC (EA, EA/MeOH 19:1) para proveer el intermedio deseado (0,38 g, 80% de rendimiento) como un sólido castaño claro.

MS (ESI, m/z): 409,1 [M+H⁺].

- 15 45.iv) 7-fluoro-6-((R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

El intermedio 45.iii) (0,115 g, 0,28 mmol) y el intermedio 3.ii) (0,07g, 0,28 mmol) se acoplan de acuerdo con el procedimiento I. El producto del título se aisló después de CC (EA/MeOH 19:1, 9:1) como un sólido castaño claro (0,03 g, 20% de rendimiento).

- 20 MS (ESI, m/z): 529,1 [M+H⁺].

Ejemplo 46: 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio 7.ii) y del intermedio 3.vi) se aisló el compuesto del título como un sólido castaño claro (21 mg, 10%).

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,70 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 6,93 (m, 2 H), 6,27 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 4,52 (m, 4 H), 4,05-3,75 (m, 8 H), 2,87 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), EM (ESI, m/z): 476,1 [M+H⁺].

Ejemplo 47: 6-((R)-5-[[1-(3-metoxi-quinolin-5-il)-azetidín-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

- 30 47.i) 1-(3-metoxi-quinolin-5-il)-azetidín-3-ilamina

Partiendo de 5-bromo-3-metoxiquinolína (WO 2007/107965) y éster bencílico del ácido azetidín-3-il-carbámico (comercial) se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento L siguiendo el procedimiento G y se aisló como un sólido amarillo claro (122 mg, 63% en dos etapas).

EM (ESI, m/z): 230,3 [M+H⁺].

- 35 47.ii) 6-((R)-5-[[1-(3-metoxi-quinolin-5-il)-azetidín-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y comenzando con el intermedio 47.i) y el intermedio 6.v) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo claro (20 mg, 16%).

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,93 (s amplio, 1 H), 8,63 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,43 (m, 3 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 3,84 (m, 8 H), 3,32 (s, 2 H), 3,04 (m, 1 H), 2,89 (dd, J = 12,9, 5,6 Hz, 1 H), 1,87 (m, 1 H).

EM (ESI, m/z): 492,0 [M+H⁺].

Ejemplo 48: 6-((R)-5-[[1-(2-metoxi-quinolin-8-il)-azetidín-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

48.i) 6-[(R)-5-(azetidin-3-ilaminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Partiendo del éster terbutílico del ácido 3-amino-azetidin-1-carboxílico (comercial) y el intermedio 6.v) se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento 1 seguido por el procedimiento E y se aisló como un sólido amarillo claro (980 mg, 25% en dos etapas).

5 EM (ESI, m/z): 335,1 [M+H⁺].

48.ii) 6-((R)-5-[[1-(2-metoxi-quinolin-8-il)-azetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento L y partiendo del intermedio 48.i) y 8-bromo-2-metoxiquinolona (WO 2007/081597) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo claro (43 mg, 23%).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,32 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,94 (m, 8H), 3,37 (s, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), EM (ESI, m/z): 492,1 [M+H⁺].

Ejemplo 49: 6-((R)-5-[[1-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-azetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

15 De acuerdo con el procedimiento L y partiendo del intermedio 48.i) y 8-bromo-7-fluoro-2-metoxiquinolona (WO 2008/003690) se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (33 mg, 16%).

EM (ESI, m/z): 510,1 [M+H⁺].

Ejemplo 50: 6-((R)-5-[[1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-azetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

20 De acuerdo con el procedimiento F y partiendo del intermedio 48.i) y 4-bromo-6-fluoroquinolona (comercial) se aisló el compuesto del título como un sólido naranja oscuro (26 mg, 9%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,79 (m, 3H), 4,22 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 12,9, 5,6 Hz, 1H), 1,74 (s amplio, 1H).

EM (ESI, m/z): 480,1 [M+H⁺].

Ejemplo 51: 4-(3-[[1-(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-azetidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo

25 De acuerdo con el procedimiento F y comenzando con el intermedio 48.i) y 4-bromo-6-cianoquinolona (comercial) se aisló el compuesto del título como un sólido naranja oscuro (63 mg, 22%).

EM (ESI, m/z): 487,4 [M+H⁺].

Ejemplo 52: 6-[(R)-5-[[1-(2-metoxi-quinolin-8-il)-azetidin-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**52.i) 6-((R)-5-[[1-(azetidin-3-ilmetil)-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona**

35 Partiendo del éster terbutílico del ácido 3-aminometil-azetidin-1-carboxílico (comercial) y el intermedio 48.v) se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento 1 siguiendo el procedimiento E y se aisló como un sólido naranja oscuro (338 mg, 20% en dos etapas).

EM (ESI, m/z): 349,1 [M+H⁺].

52.ii) 6-[(R)-5-[[1-(2-metoxi-quinolin-8-il)-azetidin-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

40 De acuerdo con el procedimiento L y partiendo del intermedio 52.i) y 8-bromo-2-metoxiquinolona (WO 2007/081597) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo (5 mg, 3%).

EM (ESI, m/z): 506,3 [M+H⁺].

Ejemplo 53: 6-[(R)-5-[[1-(3-metoxi-quinolin-5-il)-azetidin-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento L y partiendo del intermedio 52.i) y 5-bromo-3-metoxiquinolina (WO 2007/107965) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo (13 mg, 8%).

EM (ESI, m/z): 506,2 [M+H⁺].

5 **Ejemplo de referencia 8: (R)-5-[[[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona**

RE8.i) (S)-5-hidroximetil-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona

Partiendo del éster bencílico del ácido (4-metoxi-fenil)-carbámico (preparado a partir de 4-metoxi-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) y butirato de (S)-glicidilo y siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del intermedio 1.iii), se obtuvo el compuesto del título como un sólido gris (469 mg, 54%).

10 EM (ESI, m/z): 224,2 [M+H⁺].

RE8.ii) Éster (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metanosulfónico

15 Una solución del intermedio 169.i) (460 mg, 2,06 mmoles) en 8 ml de DCM anhidro y DIPEA (0,42 ml, 2,47 mmoles) se enfría a 0°C y se agregó a gotas Ms-Cl (0,18 ml, 2,27 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrae con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. El residuo amarillo se trituró con EA/éter para proporcionar el intermedio del título como un sólido gris (426 mg, 69%).

EM (ESI, m/z): 301,8 [M+H⁺].

RE8.iii) (R)-5-[[[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de RE8.ii) y el intermedio RE6.ii) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo claro (56 mg, 42%).

20 EM (ESI, m/z): 468,1 [M+H⁺].

Ejemplo de referencia 9: (R)-3-(4-etoxi-fenil)-5-[[[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona

RE9.i) Éster (S)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico de ácido metanosulfónico

25 De acuerdo con la preparación del intermedio RE8.ii) y partiendo de la secuencia de síntesis con éster bencílico del ácido (4-etoxi-fenil)-carbámico (preparado a partir de 4-etoxi-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) se obtuvo el intermedio del título como un sólido gris (489 mg, 78%).

EM (ESI, m/z): 316,0 [M+H⁺].

RE9.ii) (R)-3-(4-etoxi-fenil)-5-[[[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona

30 De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de RE9.i) y el intermedio RE6.ii) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo claro (62 mg, 45%).

EM (ESI, m/z): 482,3 [M+H⁺].

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

RE10.i) Éster (S)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metanosulfónico

35 De acuerdo con la preparación del intermedio RE8.ii) y partiendo de la secuencia de síntesis con el éster bencílico del ácido (4-difluorometoxi-fenil)-carbámico (preparado a partir de 4-difluorometoxi-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) se obtuvo el intermedio del título como un sólido amarillo (293 mg, 68%).

EM (ESI, m/z): 338,3 [M+H⁺].

40 *RE10.ii) (R)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-[[[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona*

De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de RE10.i) y del intermedio RE6.ii) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo claro (23 mg, 16%).

EM (ESI, m/z): 504,4 [M+H⁺].

Ejemplo 54: (R)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-azetidín-3-ilamino]-metil]-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidín-2-ona

5 De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de RE8.ii) y el intermedio 8.ii) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo claro (43 mg, 33%).

EM (ESI, m/z): 436,2 [M+H⁺].

Ejemplo 55: (R)-3-(4-etoxi-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-azetidín-3-ilamino]-metil]-oxazolidín-2-ona

10 De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de RE9.i) y del intermedio 8.ii) se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (30 mg, 22%).

EM (ESI, m/z): 450,2 [M+H⁺].

Ejemplo 56: (R)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-azetidín-3-ilamino]-metil]-oxazolidín-2-ona

15 De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de RE10.i) y del intermedio 8.ii) se aisló el compuesto del título como un sólido incoloro (22 mg, 18%).

EM (ESI, m/z): 472,4 [M+H⁺].

Ejemplo 57: 6-[(R)-5-[[1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-azetidín-3-ilmetil]-amino]-metil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona

20 De acuerdo con el procedimiento F y partiendo del intermedio 52.i) y 4-cloro-6-metoxi-quinolina (comercial) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo claro (3 mg, 3%).

EM (ESI, m/z): 506,1 [M+H⁺].

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Ensayos in vitro

Procedimientos experimentales

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

Resultados:

Todos los compuestos de los Ejemplos se ensayaron contra varias bacterias grampositivas y gramnegativas.

Los resultados de los ensayos antibacterianos se presentan en la tabla a continuación (CMI en mg/l).

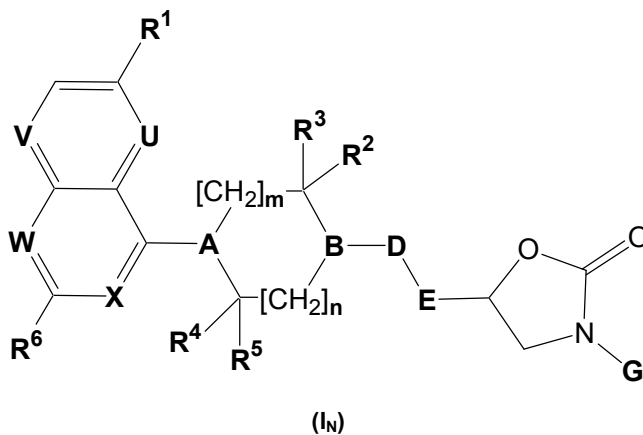
Compuesto del Ejemplo	S, aureus A798	Compuesto del Ejemplo	S, aureus A798	Compuesto del Ejemplo	S, aureus A798
1	0,25	2	4	3	<=0,031
4	<=0,031	5	<=0,031	6	<=0,031
7	<=0,031	8	<=0,031	9	<=0,031
10	0,25	11	0,063	12	<=0,031

ES 2 557 172 T3

13	<=0,031	14	2	15	0,25
16	0,25	17	<=0,031	18	<=0,031
19	<=0,031	20	<=0,031	21	0,25
22	<=0,031	23	2	24	0,25
25	<=0,031	26	<=0,031	27	<=0,031
28	1	29	<=0,031	30	0,125
31	<=0,031	32	<=0,031	33	4
34	0,125	35	<=0,031	36	<=0,031
37	0,063	38	0,063	39	<=0,031
40	0,125	41	<=0,031	42	<=0,031
43	1	44	0,5	45	<=0,031
46	<=0,031	47	<=0,031	48	<=0,031
49	<=0,031	50	<=0,031	51	<=0,031
52	<=0,031	53	<=0,031	54	<=0,031
55	<=0,031	56	<=0,031	57	<=0,031

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I_N),



5 en la que

R¹ representa hidrógeno, alcoxi, halógeno o ciano;

uno o dos de **U, V, W** y **X** representa(n) N y cada uno de los restantes representa CH, o, en el caso de X, representa CR²;

R² representa hidrógeno o halógeno;

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

A representa N;

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

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

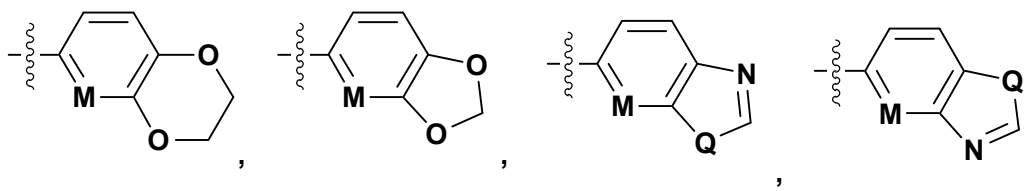
▪ **B** representa CH; **D** representa NR^g; **E** representa CH₂, CH₂CH₂, CO o *-COCH₂- en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B; **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** cada uno representa H; **R^g** representa H, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₂-C₄) que está mono- o disustituido con hidroxilo; y **m** y **n** representan cada uno el número entero 0;

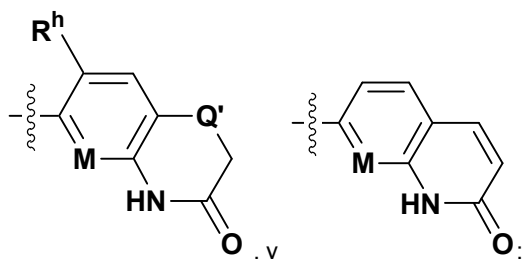
20 **G** representa fenilo que está no sustituido, monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -NR^{N1}R^{N2}; o

G representa piridin-2-ilo que está monosustituido en la posición 5, en el que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo; o

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

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:





en las que

R^h representa hidrógeno o flúor;

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

- 5 R^{N1} y R^{N2} representan de forma independiente alquilo (C_1-C_4), o en conjunto con el nitrógeno que los porta forman un anillo pirrolidina;

o una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R^6 representa hidrógeno;

- 10 B representa CH, D representa $^*-CH_2-N(R^f)-$ en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B, E representa CH_2 , CH_2CH_2 o CO, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 cada uno representan H, R^f representa H o alquilo (C_1-C_4), y m y n cada uno representa el número entero 0; o

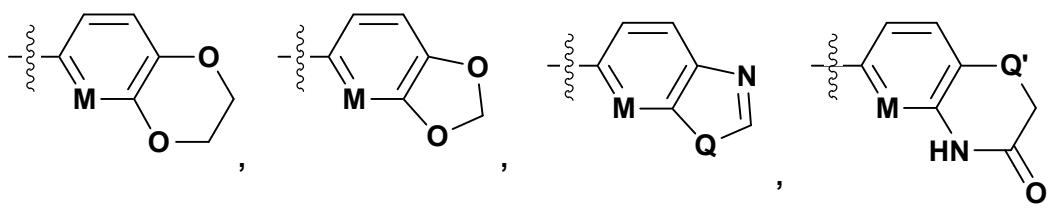
- 15 B representa CH; D representa NR^g ; E representa CH_2 , CH_2CH_2 , CO o $^*-COCH_2-$ en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B; R^2 , R^3 , R^4 y R^5 cada uno representa H; R^g representa H, alquilo (C_1-C_4) o 2-hidroxietilo; y m y n cada uno representa el número entero 0; y

G representa fenilo que está no sustituido, monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y $-NR^{N1}R^{N2}$; o

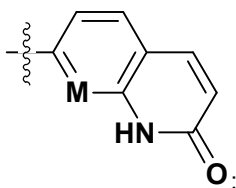
- 20 G representa piridin-2-ilo que está monosustituido en la posición 5, en el que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo; o

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

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



y

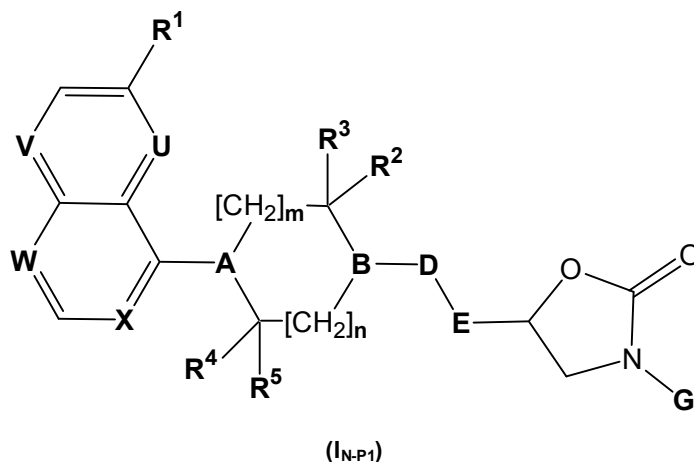


25

en las que

M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de forma independiente O o S;
o una sal de tal compuesto.

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



5

en la que

R¹ representa alcoxi, halógeno o ciano;

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

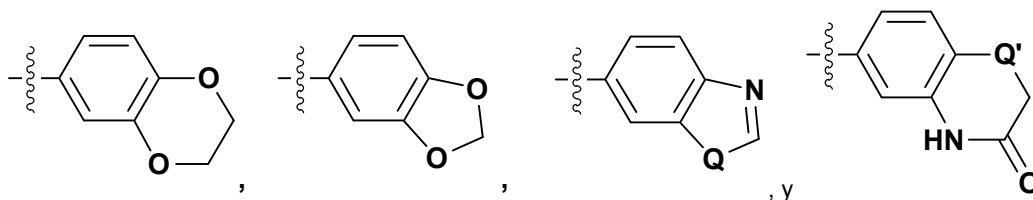
10 **R^a** representa hidrógeno o halógeno;

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

15 **G** representa fenilo que está no sustituido, monosustituido en las posiciones 3 o 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -NR^{N1}R^{N2}; o

G representa piridin-2-ilo que está monosustituido en la posición 5, en el que el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo; o

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



20 en las que

Q y **Q'** representan de forma independiente O o S; y

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

o una sal de tal compuesto.

25 4. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dos de **U**, **W** y **X** representa N y los restantes y **V** cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a; en la que **R^a** representa hidrógeno o flúor;

o una sal de tal compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que **A** representa N; y

▪ **B** representa CH, **D** representa $^*\text{-CH}_2\text{-N(R}^f\text{)-}$ en la que el asterisco indica el enlace que está unido a B, **E** representa CH₂, CH₂CH₂ o CO, **R**², **R**³, **R**⁴ y **R**⁵ cada uno representa H, **R**^f representa H o alquilo (C₁-C₄), y m y n cada uno representa el número entero 0; o

▪ **B** representa CH; **D** representa NR^g; **E** representa CH₂, CH₂CH₂ o CO; **R**², **R**³, **R**⁴ y **R**⁵ cada uno representa H; **R**^g representa H, alquilo (C₁-C₄) o 2-hidroxietilo; y **m** y **n** cada uno representa el número entero 0;

o una sal de tal compuesto.

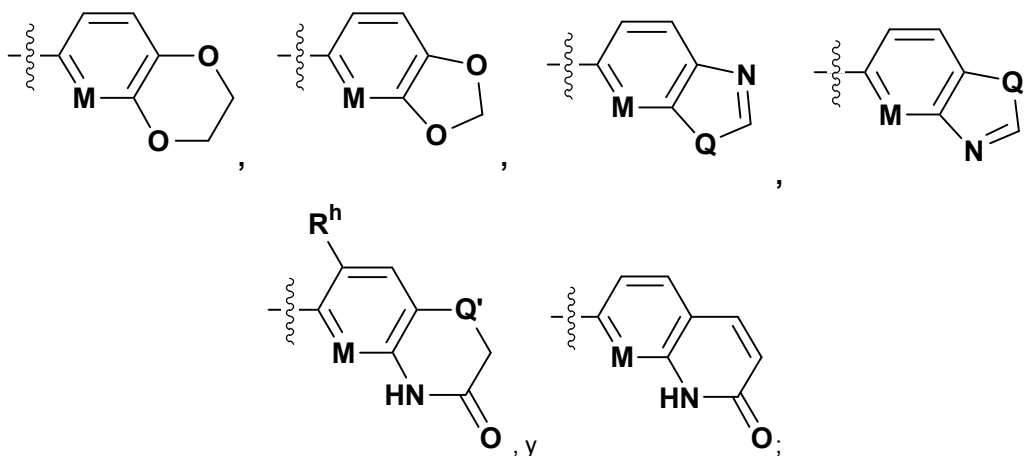
10 6. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, en la que **E** representa CH₂ o CH₂CH₂; o una sal de tal compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que G representa fenilo que está monosustituido en la posición 4, o disustituido en las posiciones 3 y 4, en la que cada sustituyente está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno;

15 o una sal de tal compuesto.

8. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 6, en la que **G** representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o

G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



20

en la que

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

o una sal de tal compuesto.

25 9. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 6, en la que **G** representa 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo;

o una sal de tal compuesto.

10. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado del grupo que consiste en:

30 (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo)-5-((1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilo)-acetidin-3-ilmetil)-amino)-metil)-oxazolidin-2-ona;

[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilo)-acetidin-3-ilmetil)-amida de ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo)-2-oxo-

- oxazolidin-5-carboxílico;
- 6-((R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 (R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 10 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 15 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 20 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[(R)-5-([[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 25 6-((S)-5-[[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(5-{2-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[(S)-5-([[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 30 N-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-2-((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il)-acetamida;
- (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-([[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-metil-amino)-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-[[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 35 6-((R)-5-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-quinolin-4-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[(R)-5-(((2-hidroxi-etil)-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 40 [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-azetidín-3-ilmetil]amida de ácido (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico
- 6-((R)-5-[[1-(6-metoxi-2-metil-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

- (R)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-3-fenil-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 5 (R)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-etil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3,4-dimetil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 10 (R)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-dimetilamino-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 15 (R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-benzotiazol-6-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 20 (R)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-benzotiazol-5-il-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-fluoro-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- [(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amida de ácido 1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-carboxílico;
- 25 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-(2-{{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-etil)-oxazolidin-2-ona;
- 6-[(R)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 30 (R)-3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 35 7-fluoro-6-((R)-5-{{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{[1-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.
- 6-((R)-5-{{[1-(3-Metoxi-quinolin-5-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{[1-(2-Metoxi-quinolin-8-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo [1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{{[1-(7-Fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 40 6-((R)-5-{{[1-(6-Fluoro-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

4-(3-((R)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-acetidin-1-il)-quinoline-6-carbonitrilo;

6-(R)-5-((1-(2-Metoxi-quinolin-8-il)-acetidin-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

6-(R)-5-((1-(3-Metoxi-quinolin-5-il)-acetidin-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

5 (R)-5-((1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino)-metil)-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-5-((1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(4-Difluorometoxi-fenil)-5-((1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino)-metil)-oxazolidin-2-ona; and

6-(R)-5-((1-(6-Metoxi-quinolin-4-il)-acetidin-3-ilmetil)-amino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona.

o una sal de tal compuesto.

10 11. Como un medicamento, un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

15 13. Uso de un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

14. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.