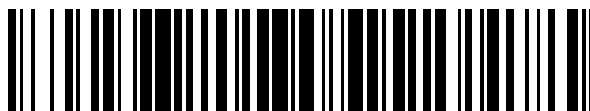


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 870**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2008 E 08737784 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2146987**

54 Título: **Derivados de oxazolidinona antibióticos**

30 Prioridad:

11.04.2007 WO PCT/IB2007/051292

29.02.2008 WO PCT/IB2008/050746

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

23.02.2016

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)

GEWERBESTRASSE 16

4123 ALLSCHWIL, CH

72 Inventor/es:

GUDE, MARKUS;

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 2 560 870 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

Derivados de oxazolidinona antibióticos

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

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión de selección evolutiva en los micro-organismos la que ha causado la producción de mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerba 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 de largo plazo en huéspedes, por ejemplo, en pacientes inmuno-suprimidos

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 y ahora incluso a las nuevas macrolidas;
- *Enterococci* son resistentes a la quinolona y a la vancomicina y los antibióticos de β -lactama son ineficaces en contra de estas cepas;
- *Enterobacteriaceae* son resistentes a la cefalosporina y a la quinolona;
- *P. aeruginosa* son resistentes a β -lactama y a quinolona.

Nuevos organismos emergentes adicionales tales como *Acinetobacter spp.* o *C. difficile*, que se han seleccionado durante terapia con los antibióticos actualmente en uso, se están convirtiendo en un verdadero problema en las instalaciones hospitalarias.

Además, 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.

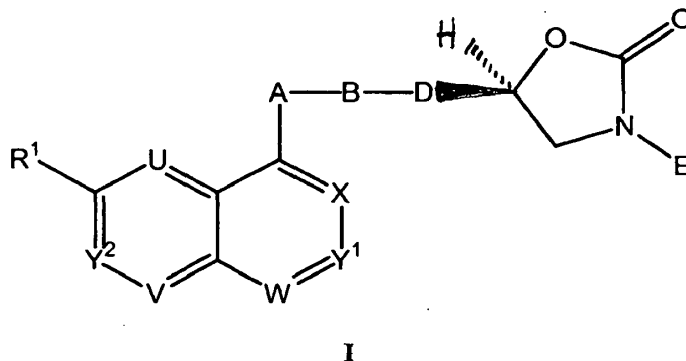
El documento WO 2006/010831 describe, entre otros, derivados de 4-quinolina sustituidos que, sin embargo, de manera destacada, no poseen el motivo oxazolidinona de los compuestos de la invención.

El documento WO 02/50040 desvela, entre otros, compuestos derivados de 4-quinolina sustituidos que podrían tener el motivo oxazolidinona pero que siempre incluyen un anillo piperazina en su cadena media.

Además, el documento WO 2006/032466 desvela compuestos antibacterianos que poseen ciertos motivos de la presente invención, por ejemplo, la quinolina, naftiridina, quinoxalina o quinazolina sustituida con alcoxi y el sistema bicíclico benzocondensado en ambos extremos de la molécula, pero no el motivo oxazolidinona unido a dicho sistema bicíclico benzocondensado.

A continuación, se presentan diversas realizaciones de la invención:

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



en la que

R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o ciano;

cada uno de Y^1 e Y^2 representa CH y uno o dos de U, V, W y X representan N, y cada uno de los restantes representa CH o, en el caso de X, también puede representar CR^a , y, en el caso de W, también puede representar CR^b , o

5 cada uno de U, V, W, X, Y^1 e Y^2 representa CH, o cada uno de U, V, W, X e Y^1 representa CH e Y^2 representa N, o también

uno o, siempre que R^1 sea hidrógeno, dos de U, V, W, X, Y^1 e Y^2 representan CR^c y cada uno de los restantes representa CH;

R^a representa halógeno;

R^b representa alcoxi, alcoxycarbonilo o alcoxialcoxi;

10 R^c , cada vez que aparece, representa independientemente hidroxilo o alcoxi;

A es $CH_2CH(OH)$, $CH_2CH(NH_2)$, $CH(OH)CH(NH_2)$ o $CH(NH_2)CH_2$, B es CH_2CH_2 , CH_2NH o $CONH$ y D es CH_2 , o

A es $CH(OH)CH_2$ y B es CH_2CH_2 , CH_2NH , $N(R^2)CO$, $CONH$ o $N(R^2)CH_2$ y D es CH_2 o B es $N(R^{2a})CH_2$ y D es $CH(OH)$, o

15 A es $CH(OH)CH(OH)$, B es CH_2NH o $CONH$ y D es CH_2 , o

A es CH_2CH_2 y B es CH_2CH_2 , $NR^{4a}CH_2$, CH_2NR^3 , $NHCO$, $CONR^4$, CH_2O , $CH(OH)CH_2$, $CH_2CH(OH)$, $CH(NHR^{3a})CH_2$, $COCH_2$ o CH_2CH_2NH y D es CH_2 o B es CH_2NH y D es CO , o también A es CH_2CH_2 , B es $NR^{4b}CH_2$ o CH_2CH_2 y D es $CH(OH)$, o

A es $CH=CH$, B es CH_2NR^5 , $CONR^6$ o CH_2O y D es CH_2 , o

20 A es $C\equiv C$, B es CH_2NH y D es CO , o

A es CH_2CO , B es $NHCH_2$ y D es CH_2 , o

A es $COCH_2$, B es CH_2CH_2 o $CONH$ y D es CH_2 , o

A es $CH_2N(R^7)$ y B es CH_2CH_2 , $COCH_2$ o $CH_2CH(OH)$ (y particularmente CH_2CH_2 o $COCH_2$) y D es CH_2 o B es CH_2CH_2 o $CH_2CH(OH)$ y D es $CH(OH)$ o $CH(NH_2)$, o A es $CONH$ o CH_2O , B es CH_2CH_2 y D es CH_2 , o

25 A es $NHCH_2$ y B es CH_2CH_2 o CH_2NH y D es CH_2 , o B es CH_2NH y D es CO , o

A es $NHCO$, B es $CH(R^8)NH$ o CH_2CH_2 y D es CH_2 , o

A es OCH_2 , B es CH_2 , CH_2CH_2 , $CH=CH$ o $CONH$ y D es CH_2 ;

R^2 es hidrógeno o alquilo;

R^{2a} es hidrógeno o alquilo;

30 R^3 es hidrógeno, fenilalquilo, $CO-(CH_2)_p-COOR^3$, $(CH_2)_p-COOR^3$, acilo o aminoalquilo, o también R^3 es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, siendo p un número entero de 1 a 4 y siendo R^3 hidrógeno o alquilo;

R^{3a} es hidrógeno, acilo o alquilsulfonilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo;

35 R^{4a} es hidrógeno o $(CH_2)_q-COOR^{4a}$, o también R^{4a} es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, siendo q un número entero de 1 a 4 y siendo R^{4a} hidrógeno o alquilo; R^{4b} es hidrógeno o alquilo;

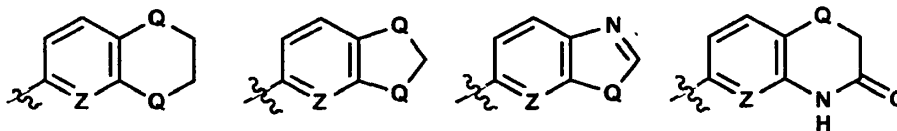
R^5 es hidrógeno o acilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo o fenilalquilo;

40 R^7 es hidrógeno o $(CH_2)_r-COOR^7$, o también R^7 es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, amino y dimetilamino (y particularmente entre hidroxilo, halógeno y dimetilamino), siendo r un número entero de 1 a 4 y siendo R^7 hidrógeno o alquilo;

R^8 es hidrógeno o alquilo;

E es uno de los siguientes grupos:



en los que Z es CH o N y Q es O o S, o

E es un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), trifluorometilo y trifluorometoxi (y cada uno preferentemente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_3) y trifluorometilo);

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

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en el doble enlace pueden estar presentes en la configuración Z o E, a menos que se indique otra cosa. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de maneras conocidas por los expertos en la técnica.

55 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y están destinados a aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y

reivindicaciones, a menos que otra definición presentada de manera expresa proporcione un significado más amplio o más restrictivo.

5 ❖ El término "alquilo", usado en solitario o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a seis y, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *n*-hexilo o 2,2-dimetilbutilo. El término "alquilo (C₁-C_x)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a x átomos de carbono.

10 ❖ El término "alcoxi", usado en solitario o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a seis y, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi o *n*-hexiloxi. El término "alcoxi (C₁-C_x)" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a x átomos de carbono.

15 ❖ El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo éster en el que el grupo alcoxi es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

❖ El término "alcoxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxietoxi y metoximatoxi.

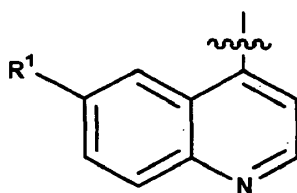
20 ❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor o bromo, y más preferentemente a flúor.

❖ El término "acilo" se refiere a un grupo acilo de cadena lineal o ramificada, que contiene de dos a siete y preferentemente de dos a cinco átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos acilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoílo, hexanoílo o 3,3-dimetilpentanoílo.

25 ❖ El término "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo fenilo sin sustituir. Los ejemplos representativos de fenilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

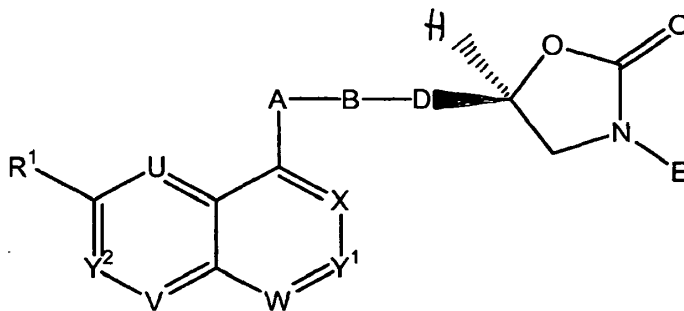
30 ❖ El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquilsulfonilo en el que el grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

❖ En esta solicitud de patente, un enlace interrumpido por una línea ondulante muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



en el que R¹ representa metoxi, es el grupo 6-metoxi-quinolin-4-ilo.

35 ❖ Cuando en la fórmula



B representa el radical NHCH₂, esto significa específicamente que el átomo de nitrógeno del último radical está unido al grupo A, mientras que el átomo de carbono que lleva los dos átomos de hidrógeno está unido al grupo D.

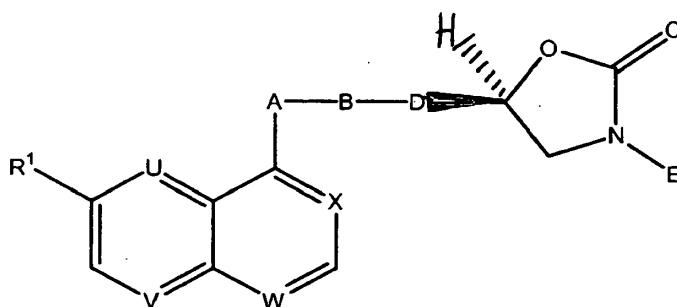
Esto es aplicable *mutatis mutandis* a todos los radicales que hacen radicales A o B. Como un ejemplo adicional, en la subestructura B, si se establece que B representa CH₂NH, se quiere decir con esto que el átomo de nitrógeno del radical CH₂NH está unido al grupo D y que el átomo de carbono del radical CH₂NH está unido al grupo A. En otras palabras, la parte izquierda de un radical está siempre unida a la parte derecha del radical que está a continuación a la izquierda.

En la nomenclatura de las moléculas, el uso de dos menciones "R" significa que las configuraciones en los dos carbonos relevantes son ya sea ambas "R" o ambas "S", mientras que el uso de una mención "R" junto con una mención "S" significa que la configuración en el primer carbono relevante es "R" mientras que la configuración en el segundo carbono relevante es "S" o viceversa.

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

A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más del 10% de X y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos del 5 % de X hasta X más del 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado 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.

ii) La invención se refiere particularmente a compuestos de fórmula I como se han definido en la realización i) que son también compuestos de fórmula I_{P1}



I_{P1}

en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alcoxi o ciano;
uno o dos de U, V, W y X representan N, y cada uno de los restantes representa CH o, en el caso de X, también puede representar CR^a;

R^a representa halógeno;

A es CH₂CH(OH), CH₂CH(NH₂), CH(OH)CH(NH₂) o CH(NH₂)CH₂, B es CH₂CH₂, CH₂NH o CONH y D es CH₂, o

A es CH(OH)CH₂, B es CH₂CH₂, CH₂NH, N(R²)CO o CONH y D es CH₂, o

A es CH(OH)CH(OH), B es CH₂NH o CONH y D es CH₂, o

A es CH₂CH₂ y B es NHCH₂, CH₂NR³, NHCO o CONR⁴ y D es CH₂ o B es CH₂NH y D es CO, o

A es CH=CH, B es CH₂NR⁵ o CONR⁶ y D es CH₂, o

A es C≡C, B es CH₂NH y D es CO, o

A es CH₂CO, B es NHCH₂ y D es CH₂, o

A es COCH₂, B es CH₂CH₂ o CONH y D es CH₂, o

A es CH₂N(R⁷), B es CH₂CH₂ o COCH₂ y D es CH₂, o

A es CONH, B es CH₂CH₂ y D es CH₂, o

A es NHCH₂ y B es CH₂CH₂ o CH₂NH y D es CH₂, o B es CH₂NH y D es CO, o

A es NHCO, B es CH(R⁸)NH o CH₂CH₂ y D es CH₂;

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es hidrógeno, alquilo, fenilalquilo, CO-(CH₂)_p-COOH, acilo o aminoalquilo, siendo p un número entero de 1 a 4;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

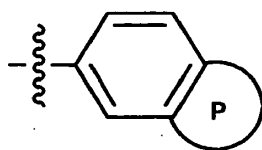
R⁵ es hidrógeno o acilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo o fenilalquilo;

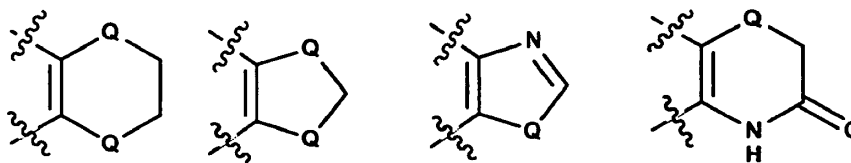
R⁷ es hidrógeno o alquilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

E es un grupo de la fórmula



en la que P es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes anillos:

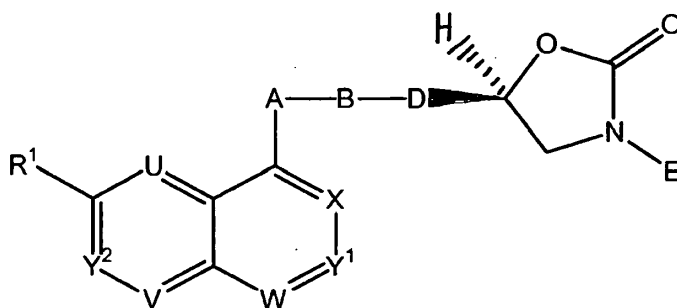


en los que Q es O o S, o

- 5 E es un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), trifluorometilo y trifluorometoxi (y cada uno preferentemente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₃) y trifluorometilo);

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

- 10 iii) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I como se han definido en la realización i) que son también compuestos de fórmula I_{CE}

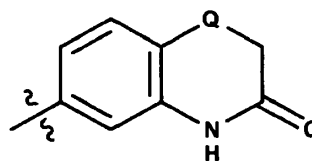
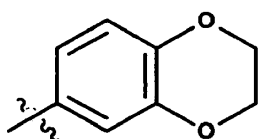


I_{CE}

en la que

- 15 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o ciano;
 cada uno de Y¹, Y² y V representa CH, X representa CH o CR^a y cada uno de U y W representa N, o cada uno de Y¹, Y² y X representa CH, W representa CH o CR^b y cada uno de U y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH y cada uno de W y X representa N, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH, X representa CH o CR^a y W representa N, o cada uno de Y¹, Y², U, W representa CH, X representa CH o CR^a y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², V y W representa CH, X representa CH o CR^a y U representa N, o cada uno de U, V, W, X, Y¹ e Y² representa CH, o cada uno de U, V, W, X e Y¹ representa CH e Y² representa N, o también
 cada uno de U, V, X, Y¹ e Y² representa CH y W representa CR^c, o cada uno de U, V, W, Y¹ e Y² representa CH y X representa CR^c, o cada uno de U, V, W e Y² representa CH y cada uno de X e Y¹ representa CR^c;
- 20 R^a representa halógeno (especialmente flúor);
 R^b representa alcoxi/alcoxi;
 R^c representa alcóxycarbonilo;
- 25 R^c, cada vez que aparece, representa independientemente hidroxilo o alcoxi (y preferentemente hidroxilo o metoxi);
- 30 A es CH₂CH(OH), CH₂CH(NH₂), CH(OH)CH(NH₂) o CH(NH₂)CH₂, B es CH₂CH₂, CH₂NH o CONH y D es CH₂ (entendiéndose que cuando A es CH₂CH(OH), CH₂CH(NH₂), CH(OH)CH(NH₂) o CH(NH₂)CH₂, B es CH₂CH₂, CH₂NH o CONH y D es CH₂, se preferirán los casos en los que A es CH₂CH(OH), B es CONH y D es CH₂, A es CH₂CH(NH₂), B es CH₂NH o CONH y D es CH₂, A es CH(OH)CH(NH₂), B es CONH y D es CH₂ o A es CH(NH₂)CH₂, B es CH₂CH₂, CH₂NH o CONH y D es CH₂), o
- 35 A es CH(OH)CH₂ y B es CH₂CH₂, CH₂NH, N(R²)CO, CONH o N(R²)CH₂ y D es CH₂ o B es N(R^{2a})CH₂ y D es CH(OH), o
 A es CH(OH)CH(OH), B es CH₂NH o CONH y D es CH₂, o
 A es CH₂CH₂ y B es CH₂CH₂, NR^{4a}CH₂, CH₂NR³, NHCO, CONR⁴, CH₂O, CH(OH)CH₂, CH₂CH(OH),

$\text{CH}(\text{NHR}^{3a})\text{CH}_2$, COCH_2 o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ y D es CH_2 o B es CH_2NH y D es CO , o también A es CH_2CH_2 , B es $\text{NR}^{4b}\text{CH}_2$ o CH_2CH_2 y D es $\text{CH}(\text{OH})_2$, o
 A es $\text{CH}=\text{CH}$, B es CH_2NR^5 , CONR^6 o CH_2O y D es CH_2 , o
 A es $\text{C}=\text{C}$, B es CH_2NH y D es CO , o
 A es CH_2CO , B es NHCH_2 y D es CH_2 , o
 A es COCH_2 , B es CH_2CH_2 o CONH y D es CH_2 , o
 A es $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)$ y B es CH_2CH_2 , COCH_2 o $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ (y particularmente CH_2CH_2 o COCH_2) y D es CH_2 o B es CH_2CH_2 o $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ y D es $\text{CH}(\text{OH})$ o $\text{CH}(\text{NH}_2)$, o A es CONH o CH_2O , B es CH_2CH_2 y D es CH_2 , o
 A es NHCH_2 y B es CH_2CH_2 o CH_2NH y D es CH_2 , o B es CH_2NH y D es CO , o
 A es NHCO , B es $\text{CH}(\text{R}^8)\text{NH}$ o CH_2CH_2 y D es CH_2 , o
 A es OCH_2 , B es CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ o CONH y D es CH_2 ;
 R^2 es hidrógeno o alquilo;
 R^{2a} es hidrógeno o alquilo;
 R^3 es hidrógeno, fenilalquilo, $\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}^3$, $(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}^3$, acilo o aminoalquilo, o también R^3 es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, siendo p un número entero de 1 a 4 y siendo R^3 hidrógeno o alquilo;
 R^{3a} es hidrógeno, acilo o alquilsulfonilo;
 R^4 es hidrógeno o alquilo;
 R^{4a} es hidrógeno o $(\text{CH}_2)_q-\text{COOR}^{4a}$, o también R^{4a} es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, siendo q un número entero de 1 a 4 y siendo R^{4a} hidrógeno o alquilo (y preferentemente alquilo);
 R^{4b} es hidrógeno o alquilo;
 R^5 es hidrógeno o acilo;
 R^6 es hidrógeno, alquilo o fenilalquilo;
 R^7 es hidrógeno o $(\text{CH}_2)_r-\text{COOR}^7$, o también R^7 es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, amino y dimetilamino (y particularmente entre hidroxilo, halógeno y dimetilamino), siendo r un número entero de 1 a 4 y siendo R^7 hidrógeno o alquilo;
 R^8 es hidrógeno o alquilo (en particular hidrógeno o metilo);
 E es uno de los siguientes grupos

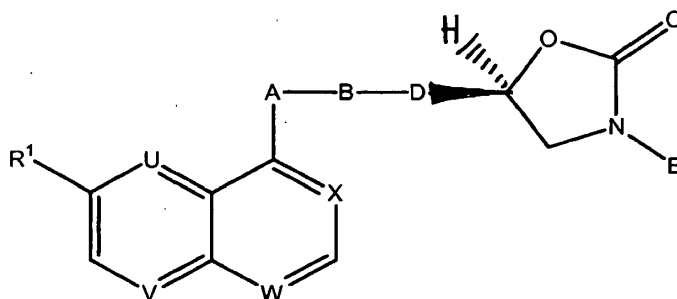


en los que Q es O o S, o

E es un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), trifluorometilo y trifluorometoxi (y cada uno preferentemente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_3) y trifluorometilo);

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

iv) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I_{CE} como se han definido en la realización iii) que son también compuestos de fórmula I_{CEP1}



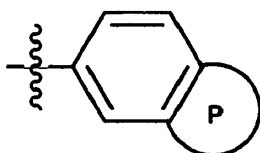
I_{CEP1}

en la que

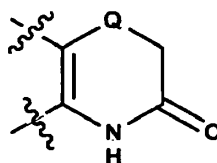
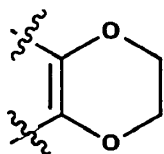
R^1 es hidrógeno, halógeno, alcoxi (en particular metoxi) o ciano;
 cada uno de U y W representa N, y cada uno de V y X representa CH, o cada uno de W y X representa N, y cada uno de U y V representa CH, o U representa N y cada uno de V, W y X representa CH, o V representa N

y cada uno de U, W y X representa CH, o V representa N, cada uno de U y W representa CH y X representa CR^a, o cada uno de U y W representa N, V representa CH y X representa CR^a, o cada uno de U y V representa N y cada uno de W y X representa CH, o W representa N y cada uno de U, V y X representa CH, o W representa N, cada uno de U y V representa CH y X representa CR^a;

- 5 R^a representa halógeno (especialmente flúor);
 A es CH₂CH(NH₂) o CH(OH)CH(OH), B es CH₂NH o CONH y D es CH₂, o
 A es CH(OH)CH₂, B es CH₂CH₂, CH₂NH, N(R²)CO o CONH y D es CH₂, o
 A es CH₂CH(OH) o CH(OH)CH(NH₂), B es CONH y D es CH₂, o
 10 A es CH₂CH₂ y B es NHCH₂, CH₂NR³, NHCO o CONR⁴ y D es CH₂ o B es CH₂NH y D es CO, o
 A es CH=CH y B es CH₂NR⁵ o CONR⁶ y D es CH₂, o
 A es C≡C, B es CH₂NH y D es CO, o
 A es CH₂CO, B es NHCH₂ y D es CH₂, o
 A es COCH₂, B es CH₂CH₂ o CONH y D es CH₂, o
 15 A es CH₂NH, B es CH₂CH₂ y D es CH₂, o
 A es CH₂N(R¹), B es COCH₂ y D es CH₂, o
 A es CONH, B es CH₂CH₂ y D es CH₂, o
 A es NHCH₂ y B es CH₂CH₂ o CH₂NH y D es CH₂, o B es CH₂NH y D es CO, o
 A es NHCO, B es CH(R⁸)NH o CH₂CH₂ y D es CH₂;
 R² es alquilo (especialmente metilo);
 20 R³ es hidrógeno, alquilo, fenilalquilo, CO-(CH₂)_p-COOH, acilo o aminoalquilo,
 siendo p un número entero de 1 a 4;
 R⁴ es hidrógeno o alquilo;
 R⁵ es hidrógeno o acilo;
 R⁶ es hidrógeno, alquilo o fenilalquilo;
 25 R⁷ es hidrógeno o alquilo;
 R⁸ es hidrógeno o alquilo;
 E es un grupo de la fórmula



en la que P es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes anillos:



- 30 en los que Q es O o S, o
 E es un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por
 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo
 (C₁-C₃) y trifluorometilo; y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de
 35 fórmula I_{CE}.

v) De acuerdo con una realización preferente de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a iv) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R¹ es alcoxi (preferentemente alcoxi (C₁-C₃) y en particular metoxi).

- 40 vi) De acuerdo con otra realización de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a iv) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que:

- ❖ R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o ciano (y en particular metoxi);
 - ❖ cada uno de Y¹, Y² y V representa CH, X representa CH o CR^a y cada uno de U y W representa N, o cada uno de Y¹, Y² y X representa CH, W representa CH o CR^b y cada uno de U y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH y cada uno de W y X representa N, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH, X representa CH o CR^a y W representa N, o cada uno de Y¹, Y², U, W representa CH, X representa CH o CR^a y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², V y W representa CH, X representa CH o CR^a y U representa N, o cada uno de Y¹, Y², X y V representa CH, W representa CR^b y U representa N, o cada uno de U, V, W, X, Y¹ e Y² representa CH, o cada uno de U, V, W, X e Y¹ representa CH e Y² representa N, o también
- 50

cada uno de U, V, X, Y¹ e Y² representa CH y W representa CR^c, o cada uno de U, V, W, Y¹ e Y² representa CH y X representa CR^c, o cada uno de U, V, W e Y² representa CH y cada uno de X e Y¹ representa CR^c;

❖ R^a representa halógeno (especialmente flúor);

❖ R^b representa alcoxi; y

❖ R^{b'} representa alcocarbonilo; y

❖ R^c, cada vez que aparece, representa independientemente hidroxilo o alcoxi (y preferentemente hidroxilo o metoxi).

vii) Otra realización preferente de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de U y W representa N, cada uno de Y¹, Y² y V representa CH y X representa CH o CF.

viii) Aún otra realización preferente de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH, W representa N y X representa CH o CF.

ix) Aún otra realización preferente de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de Y¹, Y², U y W representa CH, V representa N y X representa CH o CF.

x) Aún otra realización preferente de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se han definido en las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH y cada uno de W y X representa N.

xi) Aún otra realización preferente de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de Y¹, Y², U y V representa N y cada uno de W y X representa CH.

xii) Una realización preferente adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de U y W representa N, cada uno de Y¹, Y², V representa CH y X representa CH o CF, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH, W representa N y X representa CH o CF, o cada uno de Y¹, Y², U y W representa CH, V representa N y X representa CH o CF, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH y cada uno de W y X representa N, o cada uno de U y V representa N e Y¹, Y², cada uno de W y X representa CH.

xiii) Una realización adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i), iii), v) o vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de Y¹, Y², U, V, W y X representa CH.

xiv) Aún una realización adicional de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i), iii), v) o vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de U, V, W, X e Y¹ representa CH e Y² representa N.

xv) Otra realización más de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i), iii), v) o vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de U, V, X, Y¹ e Y² representa CH y W representa CR^c, o cada uno de U, V, W, Y¹ e Y² representa CH y X representa CR^c, o cada uno de U, V, W e Y² representa CH y cada uno de X e Y¹ representa CR^c, por lo que R^c, cada vez que aparece, representa independientemente hidroxilo o alcoxi (y preferentemente hidroxilo o metoxi).

xvi) Aún otra realización de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i), iii), v) o vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de Y¹, Y² y X representa CH, W representa CH o CR^b y cada uno de U y V representa N, representando R^b alcoxi.

xvii) Aún otra realización de esta invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i), iii), v) o vi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) en la que cada uno de Y¹, Y², X y V representa CH, W representa CR^{b'} y U representa N, representando R^{b'} alcocarbonilo.

xviii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xvii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R², cuando está presente, representa hidrógeno o metilo (y en particular hidrógeno).

- xix) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xviii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^{2a} , cuando está presente, representa hidrógeno o metilo.
- 5 xx) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^3 , cuando está presente, representa hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, 3-propionilo, 2-amino-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo o bencilo, por lo que los compuestos y sales en los que R^3 , cuando está presente, representa hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, 3-propionilo, 2-amino-etilo o bencilo (en particular hidrógeno o metilo y particularmente hidrógeno) constituyen una variante particular.
- 10 xxi) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xx) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^3 , cuando está presente, representa hidrógeno, metilo o 2,3-dihidroxi-propilo.
- 15 xxii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^{3a} , cuando está presente, representa hidrógeno, acetilo o metilsulfonilo (y particularmente hidrógeno).
- xxiii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^4 , cuando está presente, representa hidrógeno o metilo (y en particular hidrógeno).
- 20 xxiv) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxiii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^{4a} , cuando está presente, representa hidrógeno o $(CH_2)_q-COOR^{4a}$, o también R^{4a} es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, siendo q un número entero de 1 a 4 y siendo R^{4a} alquilo (y particularmente hidrógeno o alquilo sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, en particular hidrógeno o 2,3-dihidroxi-propilo).
- 25 xxv) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxiv) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^5 , cuando está presente, representa hidrógeno o acetilo (y en particular hidrógeno).
- 30 xxvi) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxv) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^6 , cuando está presente, representa hidrógeno, metilo o bencilo (en particular hidrógeno o metilo y particularmente hidrógeno).
- 35 xxvii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxvi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^7 , cuando está presente, representa hidrógeno o $(CH_2)_r-COOR^7$, o también R^7 es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, amino y dimetilamino (y particularmente entre hidroxilo, halógeno y dimetilamino), siendo r un número entero de 1 a 4 y siendo R^7 alquilo (por ejemplo de tal forma que R^7 , cuando está presente, representa hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno).
- 40 xxviii) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxvii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^7 , cuando está presente, representa hidrógeno o alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y halógeno (particularmente hidrógeno o alquilo que está sustituido una o dos veces por grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y halógeno, y en particular hidrógeno, 2-hidroxi-etilo o 2,3-dihidroxi-propilo).
- 45 xxix) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxviii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que R^8 , cuando está presente, representa hidrógeno o metilo (y en particular hidrógeno).
- 50 xxx) De acuerdo con una primera variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH_2CH_2 , $CH=CH$ o $NHCH_2$, B es CH_2NH y D es CO.
- xxxi) De acuerdo con una segunda variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que:
- 55 ❖ A es $CH(OH)CH_2$, B es CH_2NH y D es CH_2 ;
❖ A es CH_2CH_2 , B es CH_2NR^3 y D es CH_2 ;

- ❖ A es NHCH_2 , B es CH_2NH y D es CH_2 ;
- ❖ A es $\text{CH}=\text{CH}$, B es CH_2NR^5 y D es CH_2 ;
- ❖ A es $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$ B es CH_2NH y D es CH_2 ; o
- ❖ A es $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$, B es CH_2NH y D es CH_2 .

- 5 xxxii) De acuerdo con una sub-realización de la realización xxxi) anterior, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre los que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, CH_2CH_2 , NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$ o $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$, B es CH_2NH y D es CH_2 .
- xxxiii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la sub-realización xxxii) anterior o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, CH_2CH_2 , NHCH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$, B es CH_2NH y D es CH_2 .
- 10 xxxiv) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la sub-realización xxxii) anterior o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH_2CH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$, B es CH_2NH y D es CH_2 .
- xxxv) De acuerdo con una tercera variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)$, NHCO , CONH , COCH_2 o NHCH_2 , B es CH_2CH_2 y D es CH_2 .
- 15 xxxvi) De acuerdo con una sub-realización de la realización xxxv) anterior, los compuestos de fórmula I o sus sales (entre los que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH_2NH , NHCO , CONH , COCH_2 o NHCH_2 , B es CH_2CH_2 y D es CH_2 .
- 20 xxxvii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la sub-realización xxxvi) anterior o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH_2NH , NHCO o COCH_2 , B es CH_2CH_2 y D es CH_2 .
- xxxviii) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la sub-realización xxxvi) anterior o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH_2NH o NHCO , B es CH_2CH_2 y D es CH_2 .
- 25 xxxix) De acuerdo con una cuarta variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es $\text{CH}=\text{CH}$, CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)$ o $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, B es CONH y D es CH_2 .
- 30 xl) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización xxxix) anterior o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es $\text{CH}=\text{CH}$, B es CONH y D es CH_2 .
- xl) De acuerdo con una quinta variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxix) anteriores o sus sales (en particular sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH_2CH_2 , B es $\text{NR}^{4a}\text{CH}_2$ y D es CH_2 o de tal forma que A es CH_2CO , B es NHCH_2 y D es CH_2 (y particularmente de tal forma que A es CH_2CH_2 o CH_2CO , B es NHCH_2 y D es CH_2).
- 35 xlii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización xli) anteriores o sus sales (en particular sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH_2CH_2 ,
- 40 B es $\text{NR}^{4a}\text{CH}_2$, y D es CH_2 , siendo R^{4a} hidrógeno o alquilo sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, en particular hidrógeno o 2,3-dihidroxipropilo (siendo dichos compuestos o sales, por ejemplo, de tal forma que A es CH_2CH_2 , B es NHCH_2 y D es CH_2).
- xliii) De acuerdo con una sexta variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es NHCO , B es $\text{CH}(\text{R}^8)\text{NH}$ y D es CH_2 , siendo R^8 hidrógeno o alquilo (y preferentemente hidrógeno o metilo).
- 45 xliii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización xliii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es NHCO , B es CH_2NH y D es CH_2 .
- 50 xliv) De acuerdo con una séptima variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH_2CH_2 , B es NHCO y D es CH_2 .
- xlvi) De acuerdo con una octava variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se

definen en una de las realizaciones i), iii) y v) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH=CH o CH₂CH₂, B es CH₂O y D es CH₂, o de tal forma que A es OCH₂, B es CH₂ o CH₂CH₂ y D es CH₂.

5 xlvii) De acuerdo con una novena variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i), iii) y v) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que:

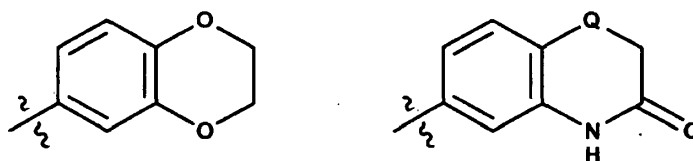
- ❖ A es CH(OH)CH₂, B es N(R^{2a})CH₂ y D es CH(OH);
- ❖ A es CH₂CH₂, B es NR^{4b}CH₂ o CH₂CH₂ y D es CH(OH); o
- ❖ A es CH₂N(R⁷), B es CH₂CH₂ o CH₂CH(OH) y D es CH(OH).

10 xlviii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización xlvii) anteriores o sus sales (en particular sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH₂CH₂, B es NR^{4b}CH₂ y D es CH(OH), siendo R^{4b} hidrógeno o metilo (y en particular hidrógeno).

15 il) De acuerdo con una décima variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que A es CH₂N(R⁷), B es CH₂CH₂ o CH₂CH(OH) y D es CH(NH₂).

I) De manera general, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i), iii) y v) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán preferentemente de tal forma que:

- 20 ❖ R¹ es hidrógeno o alcoxi (particularmente hidrógeno o metoxi);
- ❖ cada uno de Y¹, Y² y V representa CH, X representa CH o CF y cada uno de U y W representa N, o cada uno de Y¹, Y² y X representa CH, W representa CH o CR^b y cada uno de U y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH, X representa CH o CF y W representa N, o cada uno de Y¹, Y², U, W representa CH, X representa CH o CF y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², V y W representa CH, X representa CH o CF y U representa N, o también cada uno de U, V, W, X, Y¹ e Y² representa CH, representando R^b alcóxialcoxi;
- 25 ❖ A es CH(OH)CH₂, B es N(R²)CO y D es CH₂, siendo R³ hidrógeno o metilo, o A es CH₂CH₂, B es CH₂CH₂, NR^{4a}CH₂, CH₂NR³, NHCO o CH(OH)CH₂ y D es CH₂, o A es CH₂CH₂, B es NHCH₂ y D es CH(OH), siendo R³ hidrógeno o alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo (particularmente hidrógeno, metilo o 2,3-dihidroxi-propilo) y siendo R^{4a} hidrógeno o alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo (particularmente hidrógeno o alquilo sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, y en particular hidrógeno o 2,3-dihidroxi-propilo), o
- 30 A es CH=CH, B es CH₂NH o CONR⁶ y D es CH₂, siendo R⁶ hidrógeno o metilo, o A es CH₂N(R⁷), B es CH₂CH₂ y D es CH₂, o A es CH₂NH, B es CH₂CH₂ o CH₂CH(OH) y D es CH(OH), representando R⁷ hidrógeno o alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por hidroxilo, o
- 35 A es NHCH₂, B es CH₂NH y D es CH₂, o también A es NHCO, B es CH₂NH o CH₂CH₂ y D es CH₂;
- ❖ E es uno de los grupos representados a continuación (y preferentemente el de la derecha)



40 en los que Q es O o S;

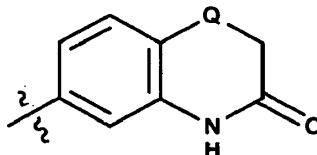
li) De manera general, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i), iii) y v) a xxix) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán más preferentemente de tal forma que:

- 45 ❖ R¹ es hidrógeno o metoxi;
- ❖ cada uno de Y¹, Y² y V representa CH, X representa CH o CF y cada uno de U y W representa N, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH, X representa CH o CF y W representa N, o cada uno de Y¹, Y², U, W representa CH, X representa CH o CF y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², V y W representa CH, X representa CH o CF y U representa N, o también cada uno de U, V, W, X, Y¹ e Y² representa CH;
- 50 ❖ A es CH₂CH₂, B es NHCH₂, CH₂NR³ o CH(OH)CH₂ y D es CH₂, siendo R³ hidrógeno o alquilo que está sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo (particularmente hidrógeno o 2,3-dihidroxi-propilo), o A es CH=CH, B es CONH y D es CH₂, o A es CH₂N(R⁷), B es CH₂CH₂ y D es CH₂, o A es CH₂NH, B es CH₂CH₂ y D es CH(OH), representando R⁷

hidrógeno o alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por hidroxilo (particularmente hidrógeno o 2,3-dihidroxi-propilo), o también

A es NHCH₂, B es CH₂NH y D es CH₂;

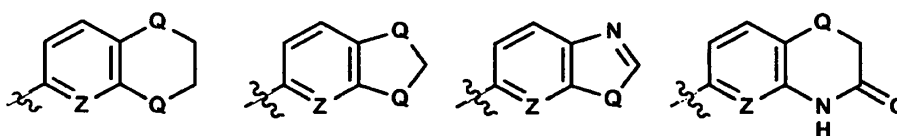
❖ E es el grupo



5

en los que Q es O o S;

lii) De acuerdo con una realización particular de la invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a il) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que E es uno de los siguientes grupos:



10

en los que P y Z son como se han definido en la realización i), siendo Z en particular CH (o como se ha definido en la realización ii) cuando se refiere a compuestos de fórmula I_{P1} como se han definido en la realización ii), o como se han definido en la realización iii) cuando se refiere a compuestos de fórmula I_{CE} como se han definido en la realización iii), o como se han definido en la realización iv) cuando se refiere a compuestos de fórmula I_{CEP1} como se han definido en la realización iv)).

15

liii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización lii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que Z es CH y E es uno de los siguientes grupos:



20

en los que Q es O o S.

liv) De acuerdo con una variante particular de la realización liii) anterior, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización lii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que E es 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo.

25

lv) De acuerdo con otra variante particular de la realización liii) anterior, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización lii) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que E es 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo.

30

lvi) De acuerdo con otra realización particular de la invención, los compuestos de fórmula I como se definen en una de las realizaciones i) a il) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que E es un grupo fenilo que está sustituido como se ha mencionado en la realización i).

35

lvii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización lvi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que E es un grupo fenilo sustituido en la posición para por halógeno o alquilo (C₁-C₃), y en la posición meta por halógeno, alquilo (C₁-C₃) o trifluorometilo.

40

lviii) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización lvi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que E es fenilo sustituido en la posición para por alquilo (C₁-C₃) (especialmente por metilo o etilo), y en la posición meta por halógeno (siendo este halógeno en particular flúor), alquilo (C₁-C₃) o trifluorometilo.

lix) Incluso más preferentemente, los compuestos de fórmula I como se han definido en la realización lvi) anteriores o sus sales (entre las que se preferirán sus sales farmacéuticamente aceptables) serán de tal forma que E es 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-metil-3-trifluorometil-fenilo o 3-bromo-4-metil-fenilo.

lxii) Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de fórmula I como se ha definido en la realización i) o ii):

- (E)-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida;
- 5 - (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acrilamida;
- 10 - (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-etil-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida;
- (E)-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- 15 - (E)-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida;
- 20 - (E)-N-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;
- (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-3-(2-ciano-quinolin-8-il)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- 25 - (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-fluoro-quinolin-4-il)-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(2-metoxi-quinolin-8-il)-acrilamida;
- (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;
- 30 - (E)-N-[(R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;
- N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
- 35 - 3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-({(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alilamino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 40 - (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-({3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-[(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alil]-acetamida;
- 6-((R)-5-({(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 45 - 6-((R)-5-({3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-({3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propilamino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-([3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-acetamida);
- ácido N-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-succinámico;
- 50 - N-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-({etil-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-5-({(2-amino-etil)-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-metil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona;
- 55 - 6-[(R)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- 60 - (R)-3-(4-etil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-3-(4-propilfenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona;
- 65 - [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amida} del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-

- oxazolidin-5-carboxílico;
- (2*R*,3*S*)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-*N*-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
 - 5 - (2*S*,3*R*)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-*N*-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
 - *N*-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
 - (*R*)-*N*-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
 - 10 - (*S*)-*N*-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
 - (*Z*)-*N*-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida;
 - [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-prop-2-inil]-amida del ácido (*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
 - 15 - [2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etil]-amida del ácido (*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
 - (*S*)-2-[[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-*N*-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
 - 20 - 2-[[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-*N*-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida;
 - 2-[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-*N*-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-acetamida;
 - *N*-[(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-*N*-metil-propionamida;
 - *N*-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-[[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-acetamida;
 - 25 - *N*-[(*R*)-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-*N*-metil-2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida;
 - (*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propoximetil]-oxazolidin-2-ona;
 - *N*-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-2-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida;
 - 30 - 6-((*S*)-5-((*S*)-1-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(*E*)-4-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-but-2-enil]-oxazolidin-2-ona;
 - (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-butilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
 - 35 - 6-((*R*)-5-[[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-butilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((*R*)-5-[[5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((*R*)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((*R*)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 40 - 6-((*R*)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
 - (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-oxazolidin-2-ona;
 - 45 - 6-[(*R*)-5-(((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-[(*R*)-5-(((*R*)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 50 - 6-[(*R*)-5-(((*R*)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - éster terc-butílico del ácido [[[*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-acético;
 - éster metílico del ácido 3-[[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-propiónico;
 - 55 - éster etílico del ácido 4-[[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-butírico;
 - ácido [[[*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-acético;
 - 60 - ácido 3-[[(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-propiónico;
 - 6-((*R*)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((*R*)-5-[[3-(((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino)-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 65 - 6-((*R*)-5-[[3-(((*R*)-2,3-dihidroxi-propil)-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino)-propil]-2-oxo-oxazolidin-

- 3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((*R*)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - (*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1*R*,2*S*)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona;
 - (*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1*R*,2*S*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona;
 - (*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1*R*,2*S*)-1,2-dihidroxi-3-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona;
 - 6-((*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((*S*)-5-((1*R*,2*S*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((*S*)-5-((1*R*,2*S*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - (*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona;
 - 6-((*S*)-5-((1*S*,2*R*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((*S*)-5-((1*S*,2*R*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-*N*-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida;
 - 6-((*R*)-5-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-((*R*)-5-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((*R*)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((*R*)-5-{3-[(3-amino-propil)-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((*R*)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-(3-hidroxi-propil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

- Los compuestos de fórmula I de acuerdo con las presentaciones i) a lxiii) son adecuados para su uso como compuestos quimioterapéuticos activos en medicina humana y veterinaria y como sustancias para la conservación de materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todos los tipos de materiales orgánicos, 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, 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 por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los Grupos C y D, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de 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 limitación, beta-lactamas, vancomicina, aminoglicosidas, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrolidas; infecciones y abscesos no complicados de la piel y de los tejidos blandos, y fiebre puerperal relacionada con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos a coagulasa (es decir, *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 por *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 por *S. aureus* (intoxicación con alimentos y síndrome de *shock* tóxico), o estreptococos de grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S.*

- 5 *pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad de complejo diseminado de *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.
- 10 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención también son 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*, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes* y bacteroides spp.
- 15 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención también son útiles para el tratamiento de infecciones por protozoos causadas por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania* spp.
- La presente lista de patógenos ha de ser interpretada simplemente como Ejemplos y en ninguna manera como limitante.
- 20 Por lo tanto, un aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto fórmula I de acuerdo con esta invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.
- Así como en seres humanos, las infecciones bacterianas también pueden tratarse empleando compuestos de fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perro, gatos y aves.
- 25 La presente invención también se relaciona con sales farmacéuticamente aceptables y composiciones y formulaciones de los compuestos de fórmula I.
- Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I debe entenderse como refiriéndose también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y oportuno.
- 30 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición básicas y/o ácidas no tóxicas, inorgánicas u orgánicas. Se puede hacer referencia "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 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el agente activo y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes, y puede también contener antibióticos conocidos adicionales.
- 35 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral.
- La producción de las composiciones farmacéuticas puede realizarse de una manera que sea conocida para cualquier experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y si se desea, con adyuvantes farmacéuticos habituales.
- 40 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un derivado de acuerdo con fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 Además, cualquier preferencia indicada por los compuestos de fórmula I (ya sea por los compuestos en sí mismos, sales de los mismos, composiciones que contengan 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_{CE}.
- 50 Además, los compuestos de fórmula I también pueden usarse para fines de limpieza, por ejemplo, para retirar microbios patogénicos y bacterias de instrumentos quirúrgicos o para hacer aséptica una habitación o un área. Para tales propósitos, los compuestos de fórmula I pueden contenerse en una solución o en una formulación para aerosol.
- Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos descritos a continuación.

Preparación de compuestos de fórmula I**Abreviaturas:**

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

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
AD-mix α	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinina)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
AD-mix β	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinidina)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
Alloc	aliloxicarbonilo
ac.	acuoso
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
BINAP	2,2'- <i>bis</i> -(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno
a	ancho
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
conc.	concentrado
dba	dibencilideno acetona
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
1,2-DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DHQD	dihidroquinidina
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
DIPA	<i>N,N</i> -diisopropilamina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilo fosforil azida
AE	acetato de etilo
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
e.e.	exceso enantiomérico
IEN	ionización por electronebulización
equiv.	equivalente
éter	éter dietílico
Et	etilo
EtOH	etanol
FC	cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2
FMOC	9-fluorenilmetoxicarbonilo
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
Hex	hexano
Hept	heptano
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
AV	condiciones de alto vacío
KHMDS	hexametildisilazida potásica
CL	Cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
EM	Espectroscopía de masas
Ms	metanosulfonilo
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metil-morfolina
org.	orgánico
Pd/C	paladio sobre carbono
Ph	fenilo
PHAL	ftalazina
TLC prep.	cromatografía preparativa de capa fina

Pir	piridina
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propilo
cuant.	cuantitativo
rac.	racémico
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
SiO ₂	gel de sílice
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
TEA	triethylamina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
Tf	triflilo (= trifluorometanosulfonilo)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tol	tolilo
<i>p</i> -TsCl	cloruro de <i>para</i> -toluenosulfonilo

Técnicas de reacción generales:

Técnica de reacción 1 (protección amina);

- 5 Las aminas se protegen normalmente como carbamatos tales como Alloc, Cbz, Boc o FMOC. Se obtienen mediante la reacción de la amina con clorofornato de alilo o bencilo, dicarbonato de *terc*-butilo o cloruro de FMOC en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol.

También se pueden proteger como derivados *N*-bencilo mediante reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como Na₂CO₃ o TEA. Como alternativa, los derivados *N*-bencilo pueden obtenerse mediante aminación reductora en presencia de benzaldehído (véase la técnica de reacción 4).

- 10 Además, las aminas pueden protegerse como sulfonamidas mediante su reacción con cloruro de 2-nitro- o 4-nitro-fenilsulfonilo en un disolvente tal como DCM o THF en presencia de una base tal como TEA o NaOH ac. entre -10 °C y 40 °C.

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

Técnica de reacción 2 (Formación de oxazolidinona):

- 20 El derivado 1,2-aminoalcohol se hace reaccionar con fosgeno, difósgeno o trifósgeno. Esta reacción se realiza preferentemente en un disolvente aprótico seco tal como DCM o THF en presencia de una base orgánica tal como TEA o Pyr y a una temperatura entre -30 °C y +40 °C. Como alternativa, el derivado 1,2-aminoalcohol se hace reaccionar con carbonildiimidazol o carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo en un disolvente aprótico seco tal como DCM o THF en presencia de una base orgánica tal como TEA o Pyr y a una temperatura entre -30° y +80 °C.

Técnica de reacción 3 (Desprotección amino):

- 25 Los carbamatos de bencilo se protegen mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o Pd(OH)₂/C). El grupo Boc es retirado en condiciones ácidas, tales como HCl en un disolvente orgánico, tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente tal como DCM. El grupo Alloc se retira en presencia de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) en presencia de un eliminador de cationes alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestaño entre 0 °C y 50 °C en un disolvente tal como THF.

Las aminas *N*-bencilo protegidas se desprotegen por hidrogenólisis sobre un catalizador noble (por ejemplo, Pd(OH)₂).

- 30 El grupo protector *N*-acetilo se retira en condiciones básicas tales como Na₂CO₃, LiOH o NaOH en MeOH ac. o THF, o en condiciones ácidas, tales como HCl ac. en THF.

Las 2 o 4-nitro-fenilsulfonamidas pueden desprotegerse usando ácido tioglicólico o tiofenol en DMF en presencia de una base tal como LiOH, K₂CO₃ o DBU (véase Tetrahedron Lett. (1995), 36, 6373).

- 35 Se han descrito procedimientos generales adicionales para retirar grupos protectores amina en Protecting Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica de reacción 4 (Aminación reductora):

- La reacción entre la amina y el aldehído o quetona se realiza en un sistema de disolventes que permite la eliminación del agua que se forma a través de mecanismos físicos o químicos (por ejemplo, destilación del azéotropo agua-disolvente o presencia de agentes de secado tales como tamices moleculares, MgSO_4 o Na_2SO_4).
- 5 Dicho disolvente típicamente es tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o una mezcla de tales disolventes como MeOH-DCE. La reacción puede catalizarse mediante trazas de ácido (normalmente AcOH). El intermediario imina se reduce con un agente reductor adecuado (por ejemplo, NaBH_4 , NaBH_3CN , o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o mediante hidrogenación sobre un catalizador noble tal como Pd/C. La reacción se realiza entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $110\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción también puede realizarse en un único paso. También se puede realizar en disolventes próticos
- 10 tales como MeOH o agua en presencia de un complejo a picolina-borano (Tetrahedron (2004), 60, 7899-7906).

Técnica de reacción 5 (Reducción amida con BH_3):

Los derivados amida se tratan con diborano, BH_3 .THF o complejos BH_3 . Me_2S en un disolvente seco tal como THF entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se trata adicionalmente con HCl diluido entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$.

Técnica de reacción 6 (Sustitución):

- 15 El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl o TsCl en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como Pir, THF o DCM entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$. En el caso del triflato o mesilato, puede usarse Tf_2O o Ms_2O . Estos sulfonatos pueden hacerse reaccionar con yoduro sódico en MeCN o DMF entre $40\text{ }^\circ\text{C}$ y $120\text{ }^\circ\text{C}$ administrando los derivados yoduro correspondientes. Una vez activado (como sulfonato o un derivado de yoduro), el alcohol reacciona con un alcoholato generado a partir de un alcohol con una base inorgánica tal como NaH o K_2CO_3 , o con una base orgánica tal como LiHMDS entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$, o con una amina en presencia de una base orgánica tal como TEA.
- 20

Técnica de reacción 7 (Acilación):

- La amina se hace reaccionar con una forma activada de un ácido carboxílico tal como un derivado de cloruro de carbonilo (por ejemplo, cloruro de acetilo o butilo) en presencia de una base orgánica tal como TEA entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$ o un anhídrido carboxílico tal como ácido acético anhídrido entre 20 y $100\text{ }^\circ\text{C}$. La amina también puede hacerse reaccionar con el ácido carboxílico requerido en presencia de un agente de activación (véase la técnica de reacción 9).
- 25

Técnica de reacción 8 (alquilación):

- El derivado amina se hace reaccionar con un haluro de alquilo tal como MeI en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 o una base orgánica tal como TEA en un disolvente tal como THF entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $80\text{ }^\circ\text{C}$. En el caso particular, en el que se introduce un grupo metilo, puede usarse sulfato de dimetilo. Pueden encontrarse detalles adicionales 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 Amines pág. 779.
- 30

Técnica de reacción 9 (Acoplamiento amida):

- 35 El ácido carboxílico se hace reaccionar con la amina en presencia de un agente de activación tal como DCC, EDC, HOBT, anhídrido *n*-propilfosfónico cíclico, HATU o di-(*N*-succinimidil)-carbonato, en un disolvente aprótico seco tal como DCM, MeCN o DMF entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$ (véase G. Benz en Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 6, pág. 381). Como alternativa, el ácido carboxílico puede activarse por conversión en su cloruro de ácido correspondiente por reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo puro o en un disolvente como DCM entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$. Pueden encontrarse 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 nitriles, carboxylic acids and derivatives pág.1941-1949.
- 40

Técnica de reacción 10 (Formación de anillo oxazolidina a través de ésteres glicídilo):

- 45 El carbamato de anilina se hace reaccionar en un disolvente seco tal como THF con una base orgánica fuerte tal como *n*-BuLi entre $-100\text{ }^\circ\text{C}$ y $-30\text{ }^\circ\text{C}$ o con *t*-BuOLi, *t*-BuOK o KHMDS entre $-100\text{ }^\circ\text{C}$ y $-30\text{ }^\circ\text{C}$. El anión se hace reaccionar a estas temperaturas con el epóxido requerido y se deja que alcance la ta.

Técnica de reacción 11 (Mitsunobu):

- 50 El alcohol se hace reaccionar con diferentes nucleófilos tales fenoles, ftalimida o ácido hidrazoico (generado a partir de NaN_3 en medio ácido) en presencia de PPh_3 y DEAD o DIAD en un disolvente tal como THF, DMF, DCM o DME entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$ como se revisó por O. Mitsunobu, en Synthesis (1981), 1. En el caso particular de aminas básicas, la reacción se realiza con las 2- o 4-nitro-fenilsulfonamidas correspondientes; la amina libre se libera posteriormente como se describe en la técnica de reacción 3. La reacción puede realizarse también usando un PPh_3 soportado por polímero.

Técnica de reacción 12 (Wittig):

La sal fosfonio requerida se trata en un disolvente tal como agua con una base inorgánica tal como NaOH. El fosforano correspondiente se recoge por filtración y se seca al vacío. Se hace reaccionar con el aldehído requerido en un disolvente aprótico tal como THF, DCM o tolueno entre 0 °C y 90 °C. Como alternativa, puede usarse la variante de Wittig-Horner de la reacción en la que el fosfono éster (generado a partir del bromuro correspondiente y trietilfosfito) se hace reaccionar con el aldehído en presencia de una base tal como NaH o NaOMe en un disolvente tal como éter o THF entre 0 °C y 50 °C.

Técnica de reacción 13 (Conversión de acetónida en diol):

La acetónida se convierte en su diol correspondiente en condiciones ácidas tales como HCl ac. diluido en MeOH o usando una resina ácida, tal como Amberlite IR120H o DOWEX 50W8 en una mezcla de agua-disolvente tal como MeOH/agua o THF/agua.

Técnica de reacción 14 (cis dihidroxilación):

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

Técnica de reacción 15 (Heck):

El haluro o triflato insaturado se hace reaccionar con un alqueno y una base fuerte tal como trietilamina, carbonato potásico, carbonato de cesio o acetato sódico y un catalizador de organopaladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de paladio o acetato de paladio (II) en un disolvente tal como DMF. El ligando es trifenilfosfina, P(o-tolil)₃ o BINAP. Pueden obtenerse detalles adicionales en R. F. Heck, Org. React. (1982), 27, 345-390 o A. de Meijere, F. E. Meyer, Jr., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1994), 33(23-24), 2379-2411.

Técnica de reacción 16 (Hidroboración):

Los derivados de vinilo se hidroboraron con complejos de BH₃.THF, BH₃.Me₂S, BH₂Cl.dioxano o 9-BBN en disolventes tales como THF o dioxano entre 0 °C y 90 °C (para una revisión, véase Smith, K.; Pelter, A. G. Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 8, pág. 703-731) seguido de tratamiento oxidativo con NaOH ac. y H₂O₂ al 30 % entre 40 °C y 90 °C (véase también Pelter, A.; Smith, K. G. Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 7, pág. 593-611). La preparación y el uso de complejo de dioxano-monocloroborano se describe en J. Org. Chem., 66, 5359-5365; 2001.

Técnica de reacción 17 (Desprotección hidroxil):

Los grupos silil éter se retiran usando fuentes de anión de flúor tales como TBAF en THF entre 0 °C y 40 °C o HF en MeCN entre 0 °C y 40 °C o usando condiciones ácidas tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH. Se dan procedimientos adicionales para retirar los grupos TBDMS y TBDPS en Protecting Groups in Organic Synthesis 3^a Ed; 1999, 133-139 y 142-143 respectivamente; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). Se describen procedimientos generales adicionales para retirar grupos protectores alcohol en Protecting Groups in Organic Synthesis 3^a Ed; 1999, 23-147; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica de reacción 18 (Formación de aldehídos):

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

Técnica de reacción 19 (Oxidación de alcoholes/aldehídos en ácidos):

Los aldehídos pueden oxidarse en sus ácidos correspondientes mediante una diversidad de procedimientos como se describe en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2^a Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999, Sección nitriles, carboxylic acids and derivatives pág. 1653-1655. Entre ellos, se usan frecuentemente permanganato potásico en una mezcla de acetona-agua (véase Synthesis (1987), 85) o clorito sódico en 2-metil-2-propanol en presencia de 2-metil-2-buteno (véase Tetrahedron (1981), 37, 2091-2096).

Los alcoholes pueden oxidarse directamente en sus ácidos correspondientes mediante una diversidad de procedimientos como se describe en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999, Sección nitriles, carboxylic acids and derivatives pág. 1646-1648. Entre ellos, se usan frecuentemente los reactivos de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$), NaIO_4 en presencia de RuCl_3 , KMnO_4 o $\text{Pir.H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Técnica de reacción 20 (reducción de azidas en aminas):

Las azidas se hidrogenan sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH o AE. En caso de que la molécula contenga un doble o triple enlace insaturado, la reducción puede realizarse usando PPh_3 en presencia de agua como se describe en J. Med. Chem. (1993), 36, 2558-68.

10 Técnica de reacción 21 (hidrólisis de ésteres en ácidos carboxílicos):

Cuando la cadena éster lateral es un alquilo lineal, la hidrólisis se realiza normalmente por tratamiento con un hidróxido alcali, tal como LiOH, KOH o NaOH en una mezcla agua-dioxano o agua-THF entre 0 °C y 80 °C. Cuando la cadena lateral éster es *terc*-butilo, la hidrólisis también puede realizarse en TFA puro o TFA diluido o HCl en un disolvente orgánico tal como éter o THF. Cuando la cadena lateral éster es el grupo alilo, la reacción se realiza en presencia de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en presencia de un eliminador de cationes de alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestaño entre 0 °C y 50 °C en un disolvente tal como THF. Cuando la cadena lateral éster es bencilo, la reacción se realiza en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH, THF o AE. Se han descrito estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de ácido y procedimientos generales para retirarlos Protecting Groups in Organic Synthesis 3ª Ed; 1999, 369-441; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

20 Técnica de reacción 22 (reducción de carboxilatos en alcoholes):

El éster se reduce con un agente reductor de hidruro de boro o aluminio tal como LiBH_4 o LiAlH_4 en un disolvente tal como THF entre -20 °C y 40 °C. Como alternativa, la función éster se hidroliza en su ácido correspondiente usando un hidróxido alcalino, tal como NaOH, KOH o LiOH en agua o en una mezcla de agua con disolvente orgánico prótico polar o aprótico tal como THF o MeOH entre -10 °C y 50 °C. El ácido carboxílico resultante se reduce adicionalmente en el alcohol correspondiente usando un derivado de borano tal como un complejo de BH_3 .THF en un disolvente tal como THF entre -10 °C y 40 °C.

25 Técnica de reacción 23 (protección de alcoholes):

Los alcoholes se protegen como silil éter (normalmente TBDMS o TBDPS). El alcohol se hace reaccionar con el reactivo de cloruro de sililo requerido (TBDMSCl o TBDPSCI) en presencia de una base tal como imidazol o TEA en un disolvente tal como DCM o DMF entre 10 °C y 40 °C.

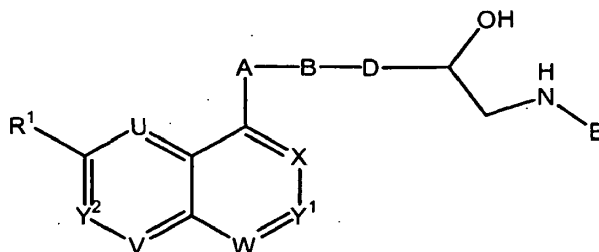
Se han descrito estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores alcohol en Protecting Groups in Organic Synthesis 3ª Ed; 1999, 23-147; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

30 Procedimientos de preparación generales:

Preparación de compuestos de fórmula I:

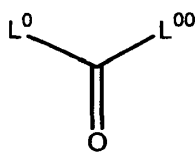
Las secciones a) a au) a continuación describen los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula I. En estas secciones, los símbolos R^1 , U, V, W, X, Y^1 , Y^2 , A, B, D y E tienen los mismos significados que en la fórmula I a menos que se mencione otra cosa.

40 a) Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

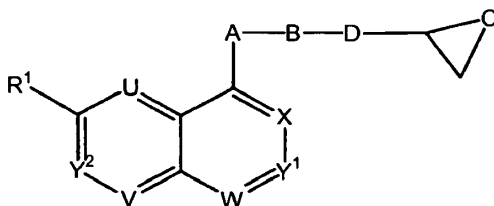
con un derivado de ácido carbónico de fórmula III



III

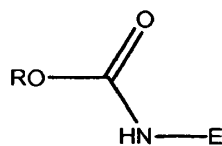
5 en la que L^0 y L^{00} son ambos halógeno, $OCCl_3$, imidazolilo o succinimidilo, o L^0 es halógeno y L^{00} es $OCCl_3$. Esta reacción se realiza preferentemente en un disolvente aprótico seco tal como DCM o THF en presencia de una base orgánica tal como TEA o Pir y a una temperatura entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $+40\text{ }^\circ\text{C}$. En el caso de que haya una o dos funciones amino o alcohol libres en la cadena A-B-D, estos grupos funcionales se protegen antes de la reacción y se eliminan después de la misma.

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



IV

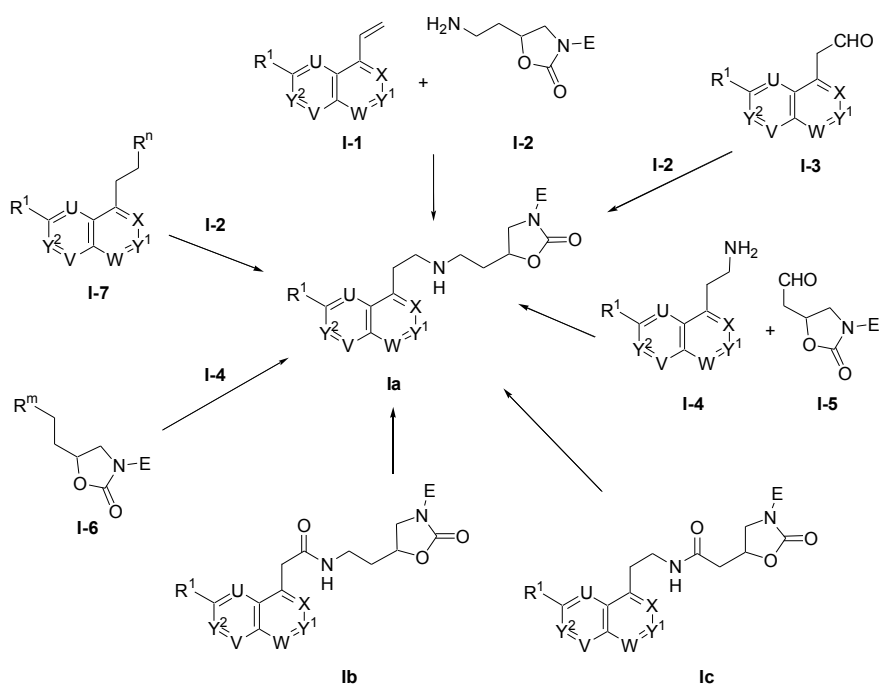
con el anión del compuesto de fórmula V



V

10 en la que R representa alquilo o bencilo. Esta reacción puede realizarse siguiendo la técnica de reacción 10.

c) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH_2CH_2 , B es $NHCH_2$ y D es CH_2 pueden prepararse por una de las maneras resumidas en el Esquema 1 a continuación.



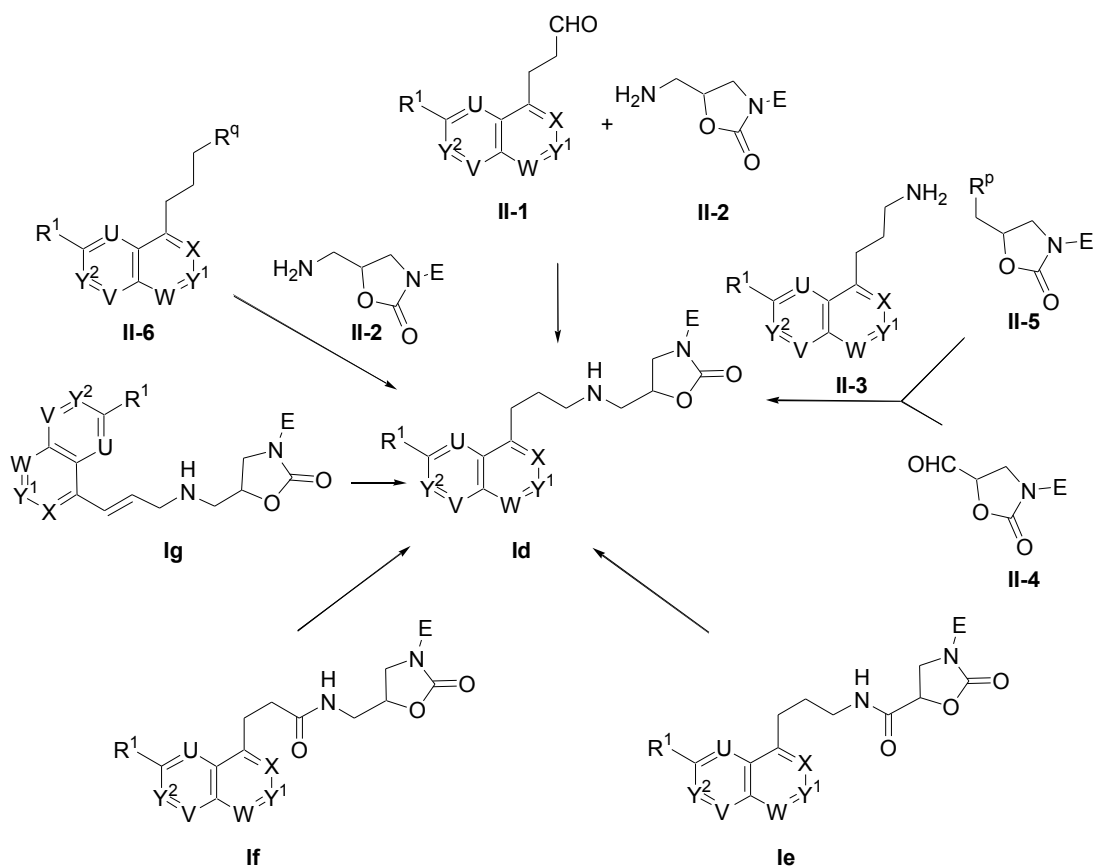
Esquema 1

En el Esquema 1, R^m y R^n representan OH, halógeno, MsO, TsO, TfO o N_3 .

Los compuestos de fórmula la pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados de vinilo de fórmula I-1 con las aminas de fórmula I-2 en un disolvente tal como metanol entre 40 °C y 120 °C de forma análoga a Aust. J. Chem. (2004), 57, 29. Los compuestos de fórmula la también pueden obtenerse haciendo reaccionar los aldehídos de fórmula I-3 o I-5 con las aminas de fórmula I-2 o I-4 en condiciones de aminación reductora (técnica de reacción 4). Los compuestos de fórmula la también pueden obtenerse reduciendo las amidas de fórmula Ib o Ic con un reactivo borohidruro tal como diborano (técnica de reacción 5). Los compuestos de fórmula la pueden obtenerse adicionalmente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula I-6 o I-7 en la que R^m o R^n representa halógeno, mesiloxi, tosiloxi o trifiloxi con las aminas de fórmula I-4 o I-2 (técnica de reacción 6). Como alternativa, los derivados de amina de fórmula I-2 o I-4 pueden transformarse en sus sulfonamidas correspondientes después de la reacción con cloruro de 2- o 4-nitrofenilsulfonilo en presencia de una base orgánica y la reacción posterior con los derivados alcohol de fórmula I-7 o I-6 en la que R^n y R^m representan OH en condiciones de Mitsunobu [técnica de reacción 11]. Las aminas de fórmula la se obtienen después de la hidrólisis adicional en presencia de K_2CO_3 [técnica de reacción 3].

Después, los compuestos de fórmula I en la que A es CH_2CH_2 , B es $NR^{4a}CH_2$ y D es CH_2 pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula Ia. Por lo tanto, el grupo amino central de los compuestos de fórmula Ia puede transformarse adicionalmente por alquilación con compuestos de fórmula $Hal-(CH_2)_qCOOR^{4a}$ en Hal representa halógeno, q representa el número entero 1 a 4 y R^{4a} representa alquilo, en presencia de DIPEA y NaI. Los ésteres resultantes pueden transformarse en el ácido correspondiente ($R^{4a} = H$) por hidrólisis ácida en presencia de HCl ac. El grupo amino central del compuesto Ia también puede hacerse reaccionar con glicidol o el alquil haluro apropiado o hidroxil- o dihidroxil-alquil haluro, proporcionando así los compuestos correspondiente de fórmula I en la que A es CH_2CH_2 , B es $NR^{4a}CH_2$, D es CH_2 y R^{4a} es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxil.

d) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH_2CH_2 , B es CH_2NH y D es CH_2 pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 2 a continuación.



Esquema 2

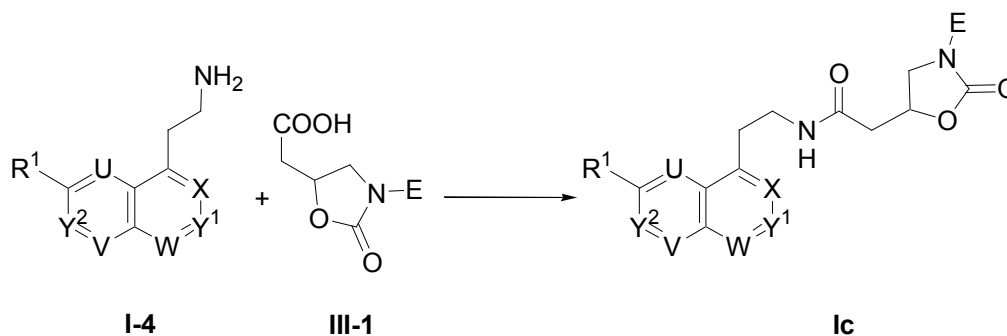
En el Esquema 2, R^p y R^q representan OH, halógeno, MsO, TsO, TfO o N₃.

Los compuestos de fórmula Id pueden obtenerse haciendo reaccionar los aldehídos de fórmula II-1 con las aminas de fórmula II-2 en condiciones de aminación reductora [ref 4 aminación reductora]. Los compuestos de fórmula Id también pueden obtenerse haciendo reaccionar los aldehídos de fórmula II-4 con las aminas de fórmula II-3 en condiciones de aminación reductora (técnica de reacción 4). Los compuestos de fórmula Id pueden obtenerse adicionalmente haciendo reaccionar la función amida de compuestos de fórmula Ie o If con un reactivo borohidruro tal como diborano (técnica de reacción 5). Los compuestos de fórmula Id pueden obtenerse adicionalmente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula II-5 en la que R^p representa halógeno, mesiloxi, tosiloxi o trifiloxi con un compuesto de fórmula II-3 (técnica de reacción 6). Los compuestos de fórmula Id pueden obtenerse además haciendo reaccionar los compuestos de fórmula II-6 en la que R^q representa halógeno, mesiloxi, tosiloxi o trifiloxi con los compuestos de fórmula II-2 (técnica de reacción 6). Como alternativa los compuestos de fórmula Id también pueden obtenerse después de la transformación de las aminas de fórmula II-2 o II-3 en sus 2- o 4-nitrofenilsulfonamidas correspondientes y la reacción posterior con los alcoholes de fórmula II-6 (R^q = OH) o II-5 (R^p = OH) respectivamente en condiciones de Mitsunobu y desprotección como se ha descrito anteriormente. Los compuestos de fórmula Id también pueden obtenerse por hidrogenación de los compuestos de fórmula Ig sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C.

e) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂, B es CH₂NR³, D es CH₂ y R³ es alquilo, aminoetilo, arilalquilo o alquilcarbonilo pueden prepararse de acuerdo con uno de los procedimientos a continuación.

Los compuestos de fórmula Id en la que R³ es alquilcarbonilo puede acilarse con una forma activa de un ácido carboxílico (técnica de reacción 7). En el caso particular de carboxietilcarbonilo, la reacción puede realizarse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula Id en la que R³ es H con anhídrido succínico o con un ácido succínico monoéster (por ejemplo, éster metílico, etílico o bencílico) seguido de desprotección éster. Los compuestos de fórmula Id en la que R³ es alquilo, aminoetilo o arilalquilo se obtienen por alquilación con halogenuros de alquilo, halogenuros de Boc- o Cbz-aminoetilo o halogenuros de arilalquilo (técnica de reacción 8). También pueden obtenerse a través de aminación reductora con los alcanales o benzaldehído (técnica de reacción 4). Como alternativa, en los casos en los que R³ es alquilo, aminoetilo o arilalquilo, las estrategias usadas para obtener compuestos de fórmula Id pueden aplicarse partiendo de los compuestos correspondientes en la que NH de la amida de fórmula If y Ie o un hidrógeno en la amina primaria de compuestos de fórmula II-2 o II-3 se reemplazan por alquilo, Boc- o Cbz-aminoetilo o arilalquilo. En el caso particular en el que R³ es aminoetilo, se requiere una etapa de desprotección adicional para retirar el grupo protector Cbz o Boc en el grupo terminal amino.

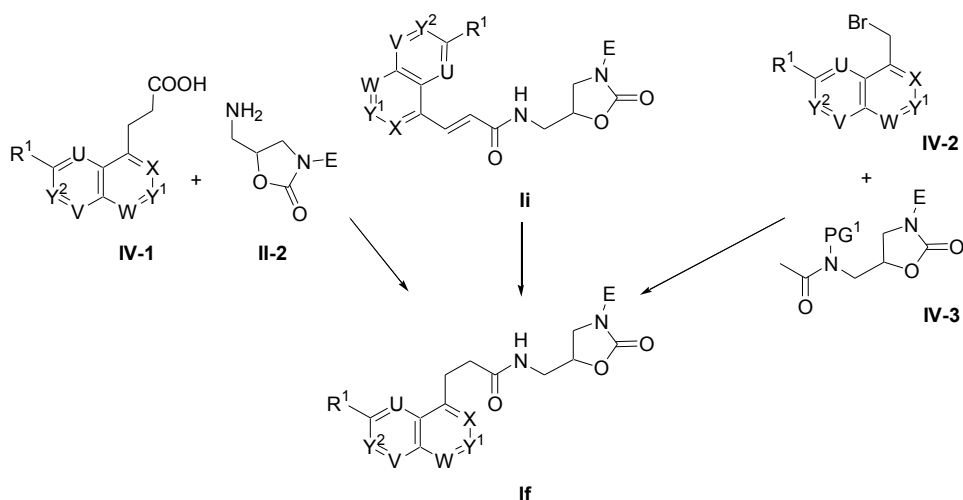
f) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂, B es NHCO y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 3 a continuación.



Esquema 3

Por lo tanto, los compuestos de fórmula Ic pueden obtenerse haciendo reaccionar una forma activada de un ácido carboxílico de fórmula III-1 con las aminas de fórmula I-4 (técnica de reacción 9).

g) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂, B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 4 a continuación.



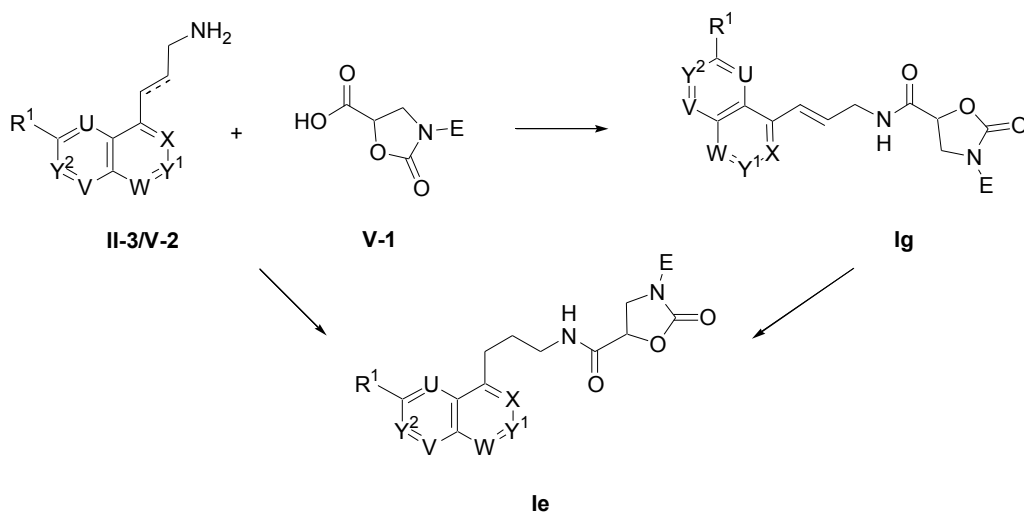
Esquema 4

En el Esquema 4, PG¹ representa un grupo protector amino tal como bencilo y R⁶ es hidrógeno o alquilo.

Los compuestos de fórmula If⁶ (en la que R⁴ es H o alquil) pueden obtenerse haciendo reaccionar una forma activada de un ácido carboxílico de fórmula IV-1 con las aminas de fórmula II-2 (técnica de reacción 9). Los compuestos de fórmula If⁶ también pueden obtenerse por hidrogenación de un compuesto de fórmula II (cuya preparación se describe en la sección 1)) sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C. Los compuestos de fórmula If⁶ en la que R⁴= H también pueden obtenerse inactivando el anión generado por la reacción de las acetamidas de fórmula IV-3 y *n*-BuLi, con los halogenuros de fórmula IV-2 seguido de la eliminación del grupo protector amino.

Los compuestos de fórmula If en la que el átomo de nitrógeno de la función amida está sustituido (es decir los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂, B es CONR⁴ y D es CH₂, siendo R⁴ alquilo) pueden prepararse usando las estrategias usadas para obtener los compuestos de fórmula If partiendo sin embargo de los compuestos correspondientes en los que un hidrógeno de la amina primaria de los compuestos de fórmula II-2 se reemplaza por R⁴.

h) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂, B es CH₂NH y D es CO pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 5 a continuación.

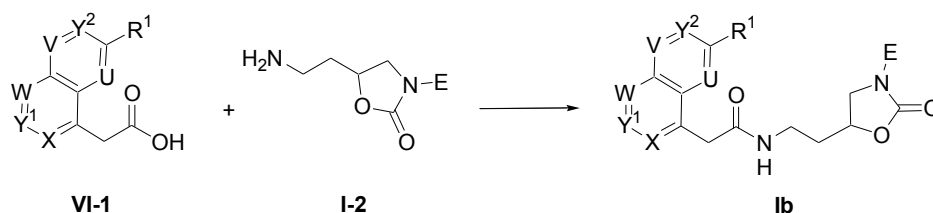


Esquema 5

En el Esquema 5, la línea de puntos indica la presencia óptica de un doble enlace.

Los compuestos de fórmula Ie e Ig pueden obtenerse haciendo reaccionar una forma activada de un ácido carboxílico de fórmula V-1 con las aminas de fórmula II-3 o V-2 respectivamente (técnica de reacción 9). Los compuestos de fórmula Ie también pueden obtenerse por hidrogenación de un compuesto de fórmula Ig sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C.

i) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CO, B es NHCH₂ y D es CH₂ pueden prepararse como se muestra en el Esquema 6 a continuación.

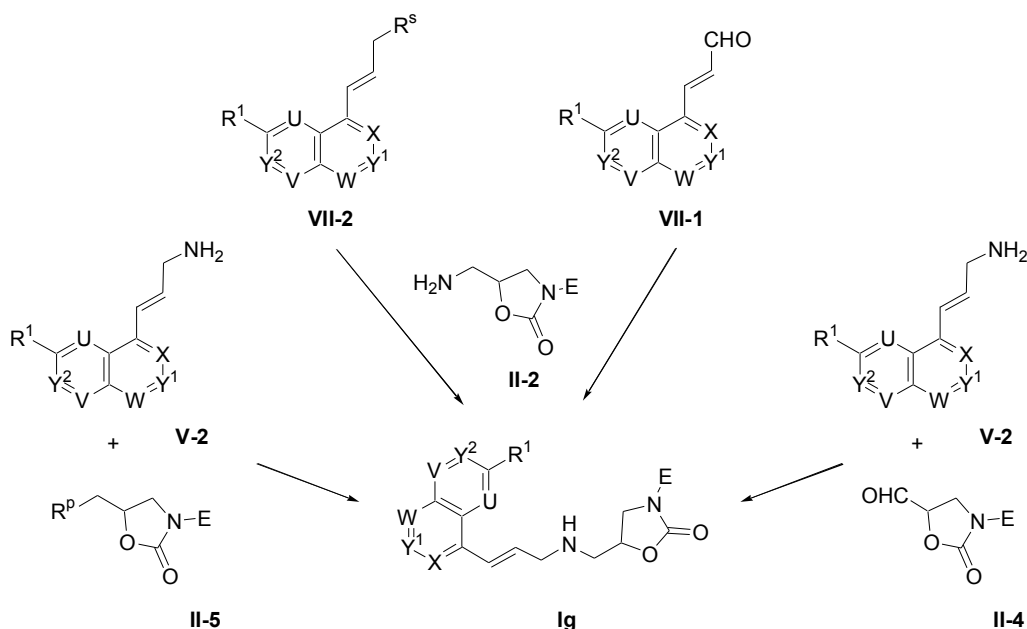


Esquema 6

5

Los compuestos de fórmula Ib pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados de ácido carboxílico de fórmula VI-1 con los derivados de amina de fórmula I-2 (técnica de reacción 9).

j) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH=CH, B es CH₂NH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 7 a continuación.



Esquema 7

10

En el Esquema 7, cada uno de R^p y R^s representa OH, halógeno, MsO, TsO, TfO o N₃.

15

Los compuestos de fórmula Ig pueden obtenerse haciendo reaccionar los aldehídos de fórmula VII-1 con las aminas de fórmula II-2 en condiciones de aminación reductora (técnica de reacción 4). Los compuestos de fórmula Ig también pueden obtenerse haciendo reaccionar los aldehídos de fórmula II-4 con las aminas de fórmula V-2 en condiciones de aminación reductora (técnica de reacción 4). Los compuestos de fórmula Ig también pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula V-2 en la que R^q representa halógeno, mesiloxi, tosiloxi o trifiloxi con compuestos de fórmula VII-2 en la que R^s representa halógeno, mesiloxi, tosiloxi o trifiloxi con compuestos de fórmula II-2 (técnica de reacción 6). Como alternativa, las aminas de fórmula II-2 o V-2 pueden convertirse en sus 2- o 4-nitrofenilsulfonamidas correspondientes (técnica de reacción 1) y posteriormente hacerse reaccionar con los alcoholes de fórmula VII-2 (R^s = OH) o II-5 (R^q = OH) en condiciones de Mitsunobu (técnica de reacción 11), desprotegiéndose después los intermedios resultantes (técnica de reacción 3) para proporcionar los compuestos de fórmula Ig.

25

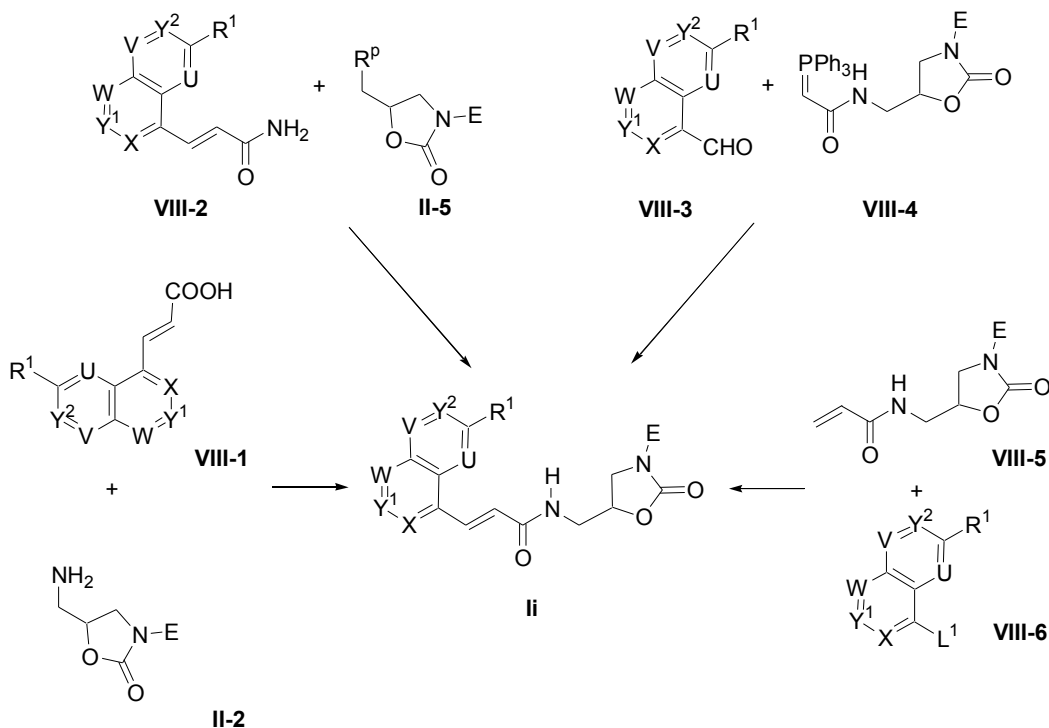
k) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH=CH, B es CH₂NR⁵, D es CH₂ y R⁵ es alquilo o acilo pueden prepararse usando los procedimientos descritos a continuación.

30

Los compuestos de fórmula Ig pueden acilarse con una forma activada de un ácido carboxílico (técnica de reacción 7) o alquilarse con un halogenuro de alquilo o halogenuro de arilalquilo (técnica de reacción 8). Los compuestos de fórmula Ig en la que R⁵ es alquilo pueden obtenerse también a través de aminación reductora de

los compuestos de fórmula I_g en la que R⁵ es H con los alcanales correspondientes. Como alternativa, en el caso en el que R⁵ es alquilo, las estrategias usadas para obtener los compuestos de fórmula I_g en la que R⁵ es H pueden aplicarse partiendo de los compuestos correspondientes en los que un hidrógeno en la amina primaria de compuestos de fórmula II-2 o V-2 se reemplaza por alquilo. Estos derivados se obtienen por aminación reductora entre aminas de fórmula II-2 o V-2 y alcanales.

5 l) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH=CH, B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 8 a continuación.



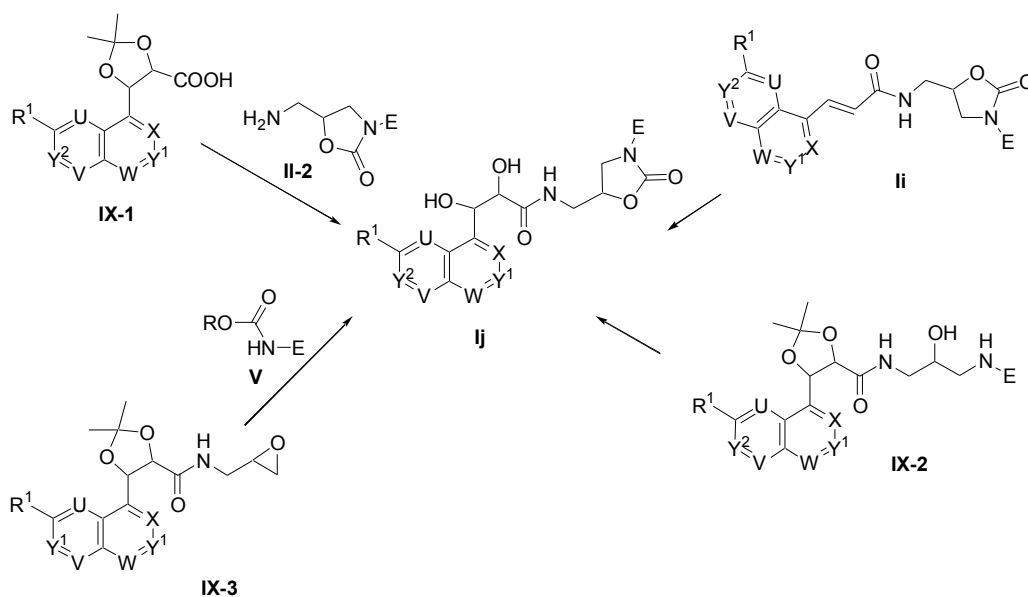
Esquema 8

En el Esquema 8, L¹ representa OTf o halógeno tal como bromo.

Los compuestos de fórmula Ii también pueden obtenerse haciendo reaccionar una forma activada de un ácido carboxílico de fórmula VIII-1 con las aminas de fórmula II-2 (técnica de reacción 9). Los compuestos de fórmula Ii también pueden obtenerse haciendo reaccionar las amidas de fórmula VIII-2 con los halogenuros de fórmula II-5 (R^p = halógeno). Los compuestos de fórmula Ii también pueden obtenerse haciendo reaccionar los aldehídos de fórmula VIII-3 con un derivado fosforano de fórmula VIII-4 (técnica de reacción 12). Los compuestos de fórmula Ii también pueden obtenerse haciendo reaccionar los halogenuros o triflatos de fórmula VIII-6 con los acrilatos de fórmula VIII-5 en condiciones de Heck (técnica de reacción 15).

m) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH=CH, B es CONR⁶, D es CH₂ y R⁶ es alquilo o fenilalquilo pueden prepararse usando las estrategias usadas para obtener los compuestos de fórmula Ii, partiendo sin embargo de los compuestos correspondientes en los que un hidrógeno de la amina primaria de los compuestos de fórmula II-2 se reemplaza por alquilo o fenilalquilo. Estos derivados se obtienen por aminación reductora entre aminas de fórmula II-2 y un alcanal o arilalquil aldehído.

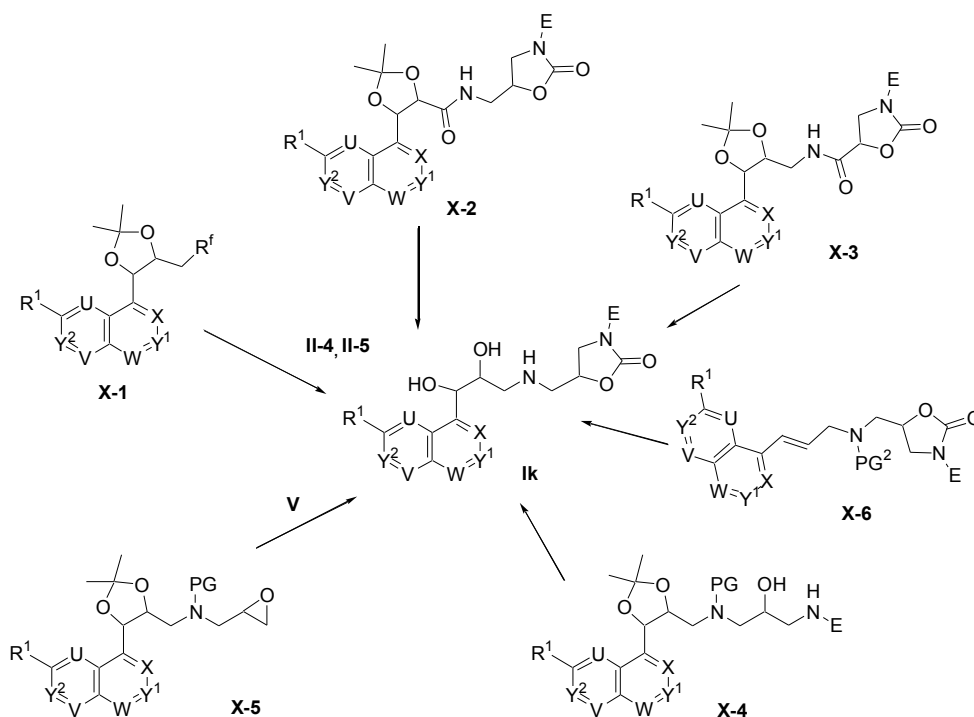
n) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH(OH)CH(OH), B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 9 a continuación.



Esquema 9

Los compuestos de fórmula Ij pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados aminoalcohol de fórmula IX-2 con derivados de ácido carbónico (técnica de reacción 2) seguido de conversión de las acetonidas en los dioles correspondientes (técnica de reacción 13). Los compuestos de fórmula Ij también pueden obtenerse haciendo reaccionar formas activadas del ácido carboxílicos de fórmula IX-1 con las aminas de fórmula II-2 (técnica de reacción 9) seguido de conversión de las acetonidas en los dioles correspondientes (técnica de reacción 13). Los compuestos de fórmula Ij pueden obtenerse además haciendo reaccionar los epóxidos de fórmula IX-3 con el anión de los carbamatos de fórmula V (técnica de reacción 10) seguido de conversión de las acetonidas en los dioles correspondientes (técnica de reacción 13). Los compuestos de fórmula Ij pueden obtenerse adicionalmente convirtiendo los derivados de acrilamida de fórmula II en los derivados de diol correspondientes (técnica de reacción 14).

o) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH(OH)CH(OH), B es CH₂NH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 10 a continuación.



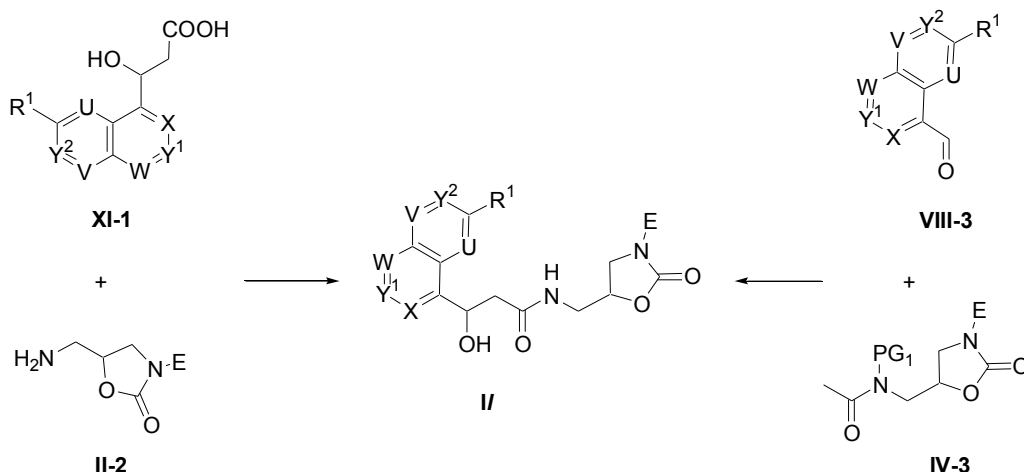
Esquema 10

15

En el Esquema 10, PG² representa Boc o Cbz y R^f representa OH, halógeno tal como bromo, MsO, TsO, TfO, N₃ o NH₂.

Los compuestos de fórmula I_k pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados aminoalcohol de fórmula X-4 con derivados de ácido carbónico (técnica de reacción 2) seguido de conversión de las acetonidas en los dioles correspondientes (técnica de reacción 13) y la eliminación del grupo protector amino (técnica de reacción 3). Los compuestos de fórmula I_k también pueden obtenerse haciendo reaccionar derivados halogenuro, mesiloxi, tosiloxi o trifiloxi de fórmula X-1 (R^f = OMs, OTf, OTs, halógeno tal como bromo) con las aminas de fórmula II-2 (técnica de reacción 6) seguido de conversión de las acetonidas en los dioles correspondientes (técnica de reacción 13). Los compuestos de fórmula I_k también pueden obtenerse haciendo reaccionar un derivado amino de fórmula X-1 (R^f = NH₂) con un halogenuro o un derivado de mesiloxi, tosiloxi o trifiloxi de fórmula II-5 (técnica de reacción 6) o con los aldehídos de fórmula II-4 en condiciones de aminación reductora seguido de conversión de la acetonida en el diol correspondiente (técnica de reacción 13). Los compuestos de fórmula I_k también pueden obtenerse haciendo reaccionar el epóxido de fórmula X-5 con el anión de los carbamatos de fórmula V (técnica de reacción 10) seguido de conversión de la acetonida en el diol correspondiente (técnica de reacción 13) y la eliminación del grupo protector amino (técnica de reacción 3). Los compuestos de fórmula I_k también pueden obtenerse convirtiendo los derivados vinilo de fórmula X-6 en los derivados de diol correspondientes (técnica de reacción 14) seguido de la eliminación del grupo protector amino PG². Los compuestos de fórmula I_k también pueden obtenerse por reducción de la función amida de los compuestos de fórmula X-2 o X-3 usando un reactivo borohidruro tal como diborano (técnica de reacción 5) seguido de la eliminación del grupo protector acetonida (técnica de reacción 13).

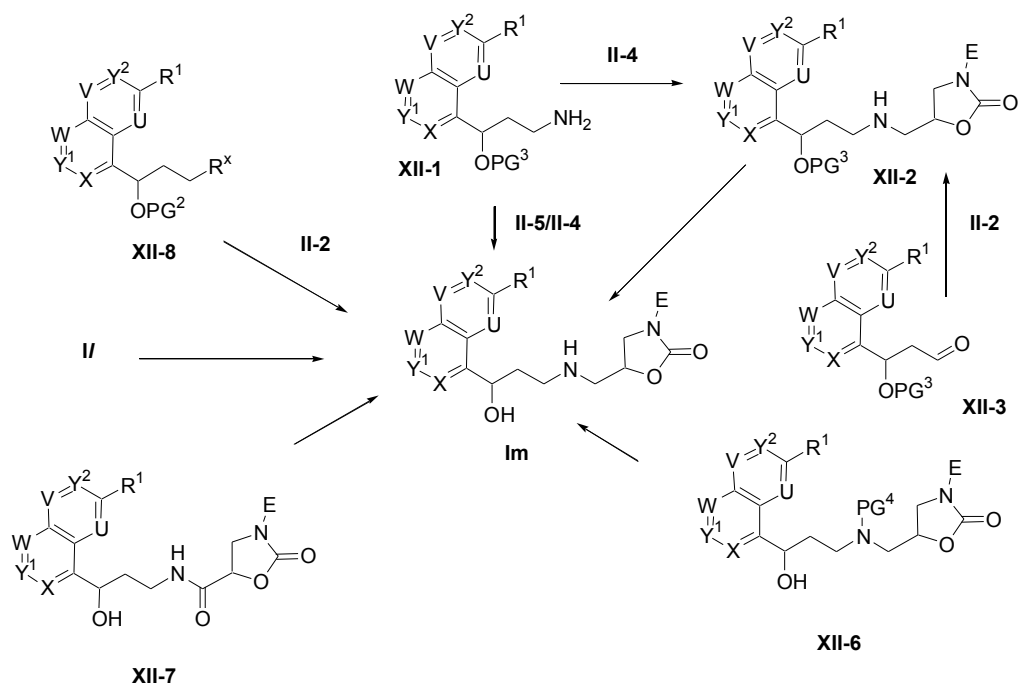
p) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH(OH)CH₂, B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 11 a continuación.



Esquema 11

Los compuestos de fórmula I también pueden obtenerse haciendo reaccionar derivados de ácido carboxílico de fórmula XI-1 con los derivados de amina de fórmula II-2 (técnica de reacción 9). Los compuestos de fórmula I también pueden obtenerse por hidrobioración de las amidas insaturadas de fórmula I_i (técnica de reacción 16). Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse adicionalmente haciendo reaccionar el anión generado a partir de las acetamidas de fórmula IV-3 en los aldehídos de fórmula VIII-3 seguido de la eliminación del grupo protector amino como se ha descrito anteriormente.

q) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH(OH)CH₂, B es CH₂NH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 12 a continuación.

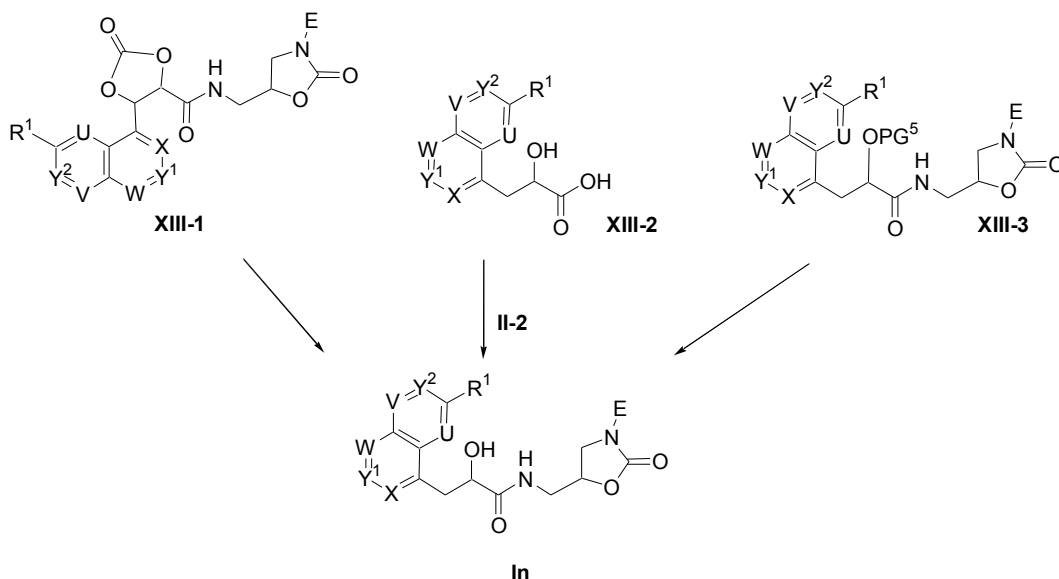


Esquema 12

En el Esquema 12, PG³ representa un grupo protector hidroxilo tal como TBDMS o TBDPS, PG⁴ representa un grupo protector amino tal como Cbz, Boc o Alloc y R^x representa OH, OMs, OTf, OTs o halógeno tal como bromo.

Los compuestos de fórmula Im pueden obtenerse por desprotección de los compuestos de fórmula XII-2 o XII-6 (técnica de reacción 17 o técnica de reacción 3). Los compuestos de fórmula Im también pueden obtenerse por reducción de la función amida de los compuestos de fórmula II o XII-7 (técnica de reacción 5). Los compuestos de fórmula Im pueden obtenerse adicionalmente por aminación reductora de las aminas de fórmula XII-1 o II-2 con los aldehídos de fórmula II-4 o XII-3 respectivamente (técnica de reacción 4) seguido de la eliminación del grupo protector alcohol (técnica de reacción 17). Como alternativa, los compuestos de fórmula Im también pueden obtenerse por alquilación de las aminas de fórmula II-2 o XII-1 con derivados halogenados, mesiloxi, tosiloxi o trifiloxi de compuestos de fórmula XII-8 o II-5 respectivamente (técnica de reacción 6) seguido de la eliminación del grupo protector alcohol (técnica de reacción 17).

r) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH(OH), B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 13 a continuación.



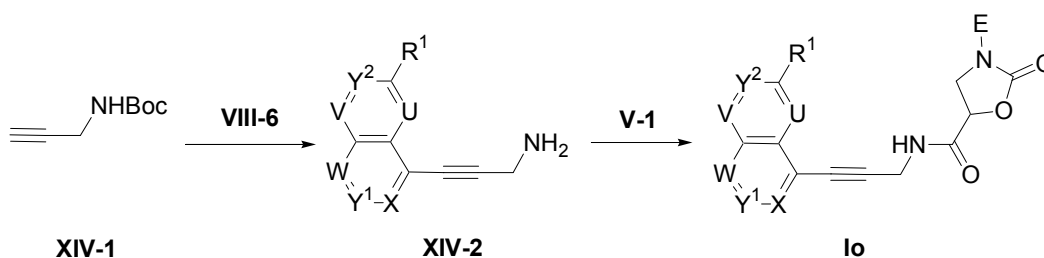
Esquema 13

En el Esquema 13, PG⁵ representa un grupo protector hidroxilo tal como TBDMS o TBDPS.

Los compuestos de fórmula In pueden obtenerse por desprotección de compuestos de fórmula XIII-3. Los compuestos de fórmula In pueden obtenerse por hidrogenólisis de la función carbonato de compuestos de fórmula XIII-1 sobre un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbón. Los compuestos de fórmula In también pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados de ácido carboxílico de fórmula XIII-2 con los derivados de amina de fórmula II-2 (técnica de reacción 9).

5

s) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH≡CH, B es CH₂NH y D es CO pueden prepararse como se resume en el Esquema 14 a continuación.



XIV-1

XIV-2

I o

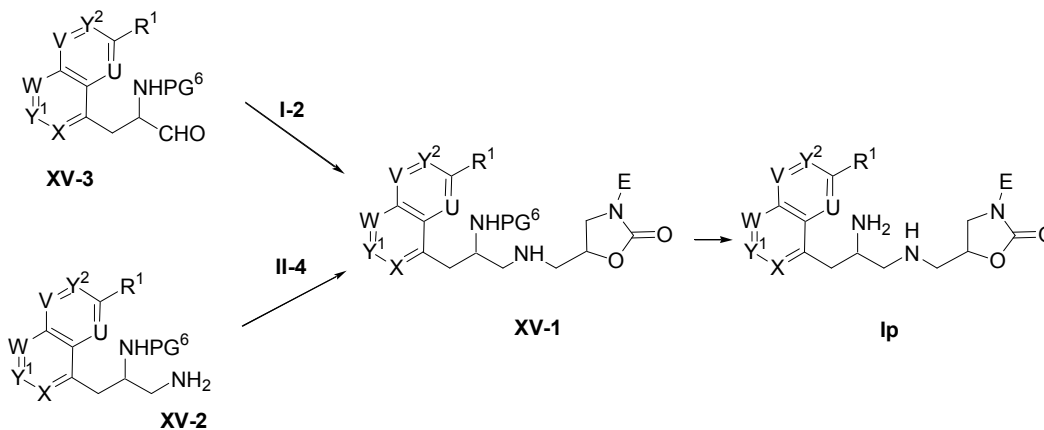
Esquema 14

10

La *N*-Boc-propargilamina disponible en el mercado puede hacerse reaccionar con los derivados de fórmula VIII-6 en la que L¹ es OTf o Br en condiciones de Sonogashira, usando una cantidad catalítica de una sal de paladio, una base orgánica tal como TEA y una cantidad catalítica de un derivado de cobre (normalmente yoduro de cobre) en un disolvente tal como DMF entre 20 °C a 100 °C (véase Sonogashira, K. en *Metal-Catalyzed Reactions*, Diedrich, F., Stang, P.J., Eds; Wiley-VCH: Nueva York 1998), después de lo cual las condiciones de desprotección Boc (técnica de reacción 3) proporcionan las aminas de fórmula XIV-2. Estas aminas pueden hacerse reaccionar con los ácidos de fórmula V-1 para proporcionar los compuestos de fórmula I o.

15

t) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH(NH₂), B es CH₂NH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 15 a continuación.



XV-3

XV-2

XV-1

I p

Esquema 15

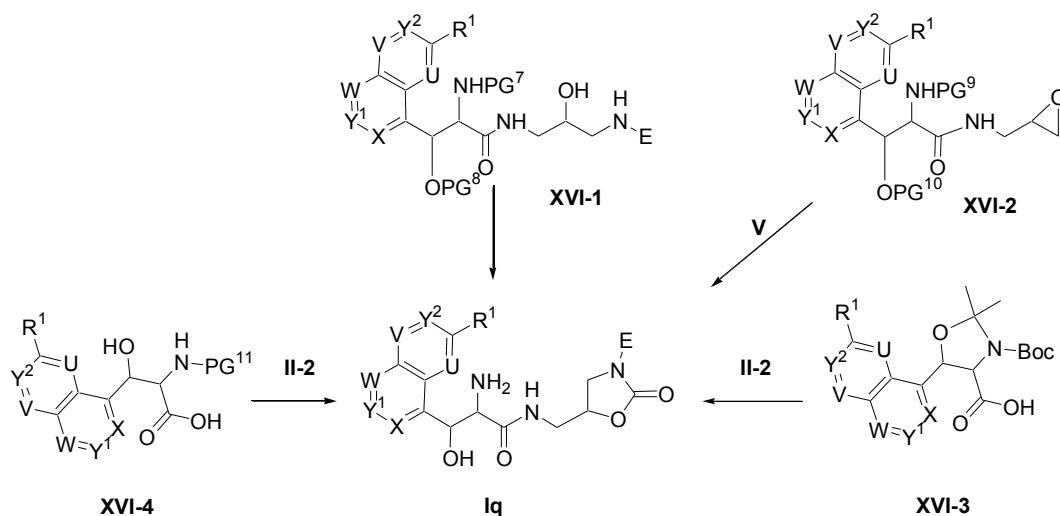
20

En el Esquema 15, PG⁶ representa un grupo protector amino tal como Cbz, Boc o Alloc.

Los compuestos de fórmula I p pueden obtenerse por desprotección de los compuestos de fórmula XV-1 (técnica de reacción 3). Los compuestos de fórmula XV-1 pueden obtenerse por aminación reductora de las aminas de fórmula XV-2 o I-2 con los aldehídos de fórmula II-4 o XV-3 respectivamente (técnica de reacción 4).

25

u) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH(OH)CH(NH₂), B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 16 a continuación.

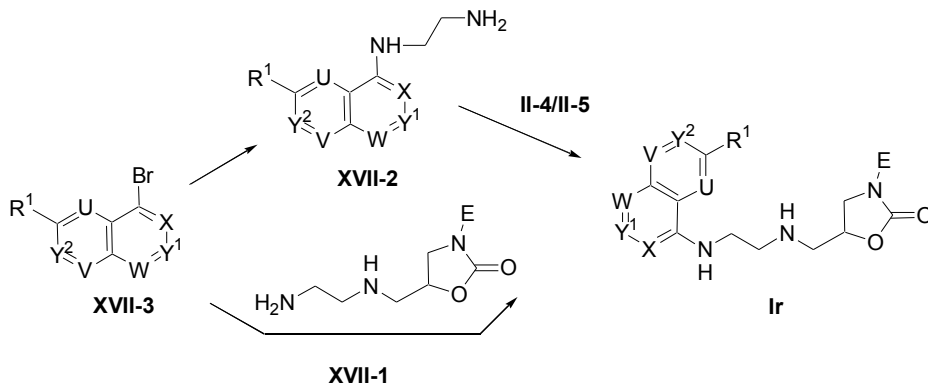


Esquema 16

En el Esquema 16, cada uno de PG⁷, PG⁹ y PG¹¹ representa un grupo protector amino tal como Cbz, Boc o Alloc, y cada uno de PG⁸ y PG¹⁰ representa un grupo protector hidroxilo tal como TBDMS o TBDPS.

5 Los compuestos de fórmula Iq pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados aminoalcohol de fórmula XVI-1 con un derivado de ácido carbónico (técnica de reacción 2) seguido de la eliminación de los grupos protectores alcohol y amino (técnica de reacción 17 y técnica de reacción 3). Los compuestos de fórmula Iq también pueden obtenerse haciendo reaccionar los epóxidos de fórmula XVI-2 con el anión de los carbamatos de fórmula V (técnica de reacción 10) seguido de la eliminación de los grupos protectores alcohol y amino. Los compuestos de fórmula Iq también pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados de ácido carboxílico de fórmula XVI-3 o XVI-4 con los derivados de amina de fórmula II-2 (técnica de reacción 9) seguido de la eliminación del grupo protector amino (técnica de reacción 3). En el caso en el que se usan los compuestos de fórmula XVI-3, el grupo protector se retira por un tratamiento ácido tal como HCl en THF.

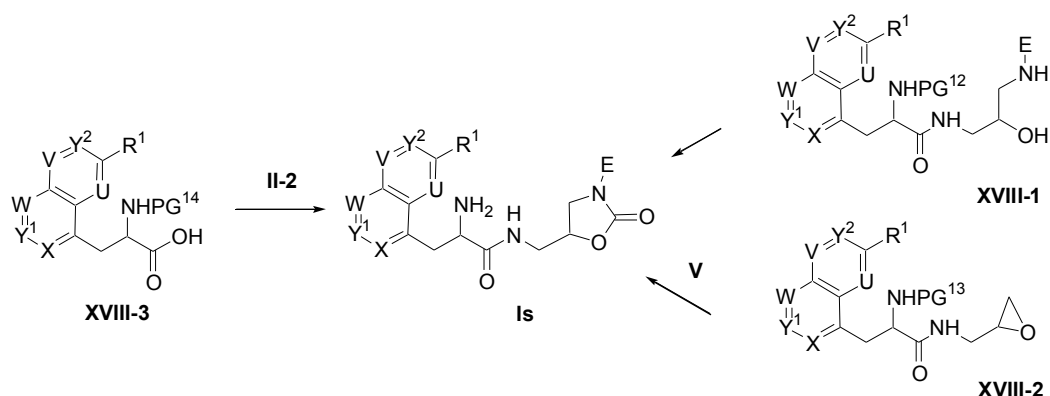
15 v) Los compuestos de fórmula I en la que A es NHCH₂, B es CH₂NH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 17 a continuación.



Esquema 17

20 Los compuestos de fórmula Ir pueden obtenerse haciendo reaccionar los halogenuros de fórmula XVII-3 (por ejemplo, bromuros) con las aminas de fórmula XVII-1. Como alternativa, los halogenuros de fórmula XVII-3 pueden hacerse reaccionar con etilendiamina seguido de sustitución con compuestos de fórmula II-5 siguiendo la técnica de reacción 6. Los compuestos de fórmula Ir también pueden obtenerse a través de aminación reductora de las aminas de fórmula XVII-2 o XVII-1 con los aldehídos de fórmula II-4 o VIII-3 respectivamente.

w) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH(NH₂), B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 18 a continuación.



Esquema 18

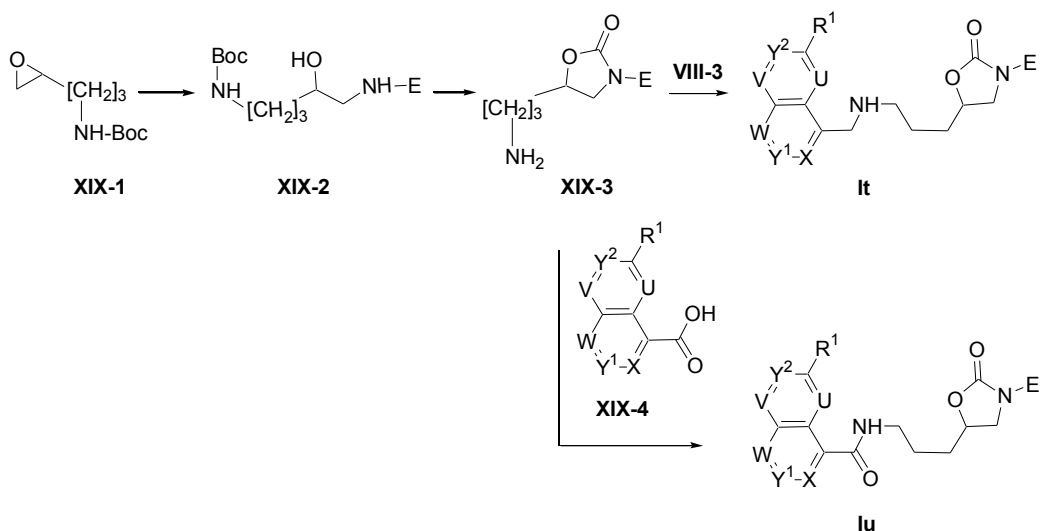
En el Esquema 18, cada PG¹², PG¹³ y PG¹⁴ representa un grupo protector amino tal como Cbz, Boc o Alloc.

Los compuestos de fórmula Is pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados aminoalcohol de fórmula XVIII-1 con un derivado de ácido carbónico (técnica de reacción 2) seguido de la eliminación del grupo protector amino (técnica de reacción 3). Los compuestos de fórmula Is también pueden obtenerse haciendo reaccionar los epóxidos de fórmula XVIII-2 con los aniones de los carbamatos de fórmula V (técnica de reacción 10) seguido de la eliminación del grupo protector amino (técnica de reacción 3). Los compuestos de fórmula Is pueden obtenerse adicionalmente haciendo reaccionar los derivados de ácido carboxílico de fórmula XVIII-3 con los derivados de amina de fórmula II-2 (técnica de reacción 9) seguido de la eliminación del grupo protector amino (técnica de reacción 3).

x) Los compuestos de fórmula I en la que A es COCH₂, B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse por oxidación de los compuestos de fórmula I/ usando un agente de oxidación tal como MnO₂ en un disolvente tal como THF o THF-DCM a ta. También pueden usarse otros procedimientos de oxidación tal como los protocolos de oxidación de Swern o Dess Martin.

y) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH(NH₂)CH₂, B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse transformando la función alcohol en compuestos de fórmula I/ en su mesilato, azida y amina correspondiente.

z) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂NH o CONH, B es CH₂CH₂ y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 19 a continuación.

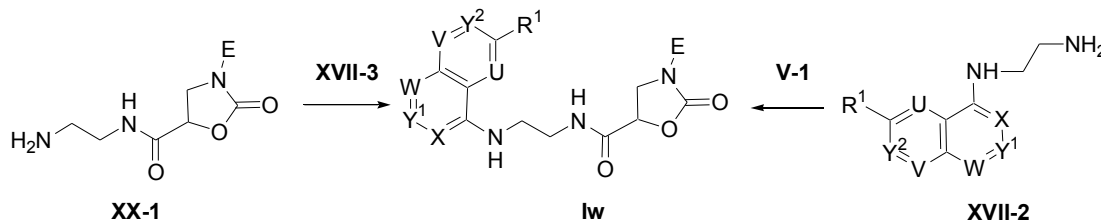


Esquema 19

Los compuestos de fórmula It (A = CH₂NH, B = CH₂CH₂ y D = CH₂) pueden prepararse a partir del éster terciario del ácido (3-oxiranilpropil) carbámico disponible en el mercado de fórmula XIX-1 después de la transformación en los derivados de oxazolidinona de fórmula XIX-2 mediante apertura de epóxido con las aminas E-NH₂, formación de oxazolidinona (técnica de reacción 2) y eliminación del grupo protector Boc (técnica de reacción 3). Después, las aminas de fórmula XIX-3 pueden hacerse reaccionar con los aldehídos de fórmula VIII-3 en condiciones de aminación reductora para dar los compuestos de fórmula It.

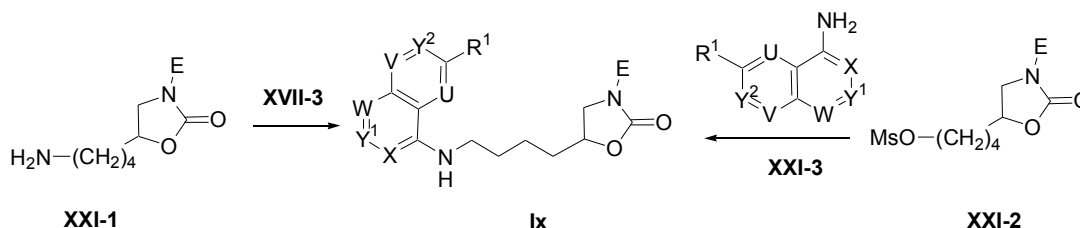
Los compuestos de fórmula Iu (A = CONH, B = CH₂CH₂ y D = CH₂) pueden prepararse haciendo reaccionar las aminas de fórmula XIX-3 con los ácidos de fórmula XIX-4 (técnica de reacción 9).

aa) Los compuestos de fórmula I en la que A es NHCH₂, B es CH₂NH y D es CO pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 20 a continuación.



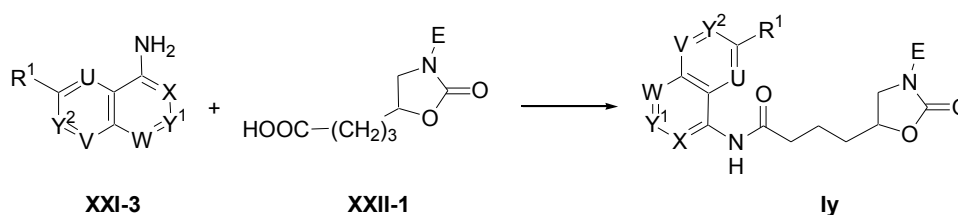
Los compuestos de fórmula Iw pueden obtenerse haciendo reaccionar las aminas de fórmula XVII-2 con los ácidos carboxílicos de fórmula V-1 (técnica de reacción 9). También pueden obtenerse haciendo reaccionar los halogenuros de fórmula XVII-3 con las aminas de fórmula XX-1.

10 ab) Los compuestos de fórmula I en la que A es NHCH₂, B es CH₂CH₂ y D es CH₂ pueden prepararse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 21 a continuación.



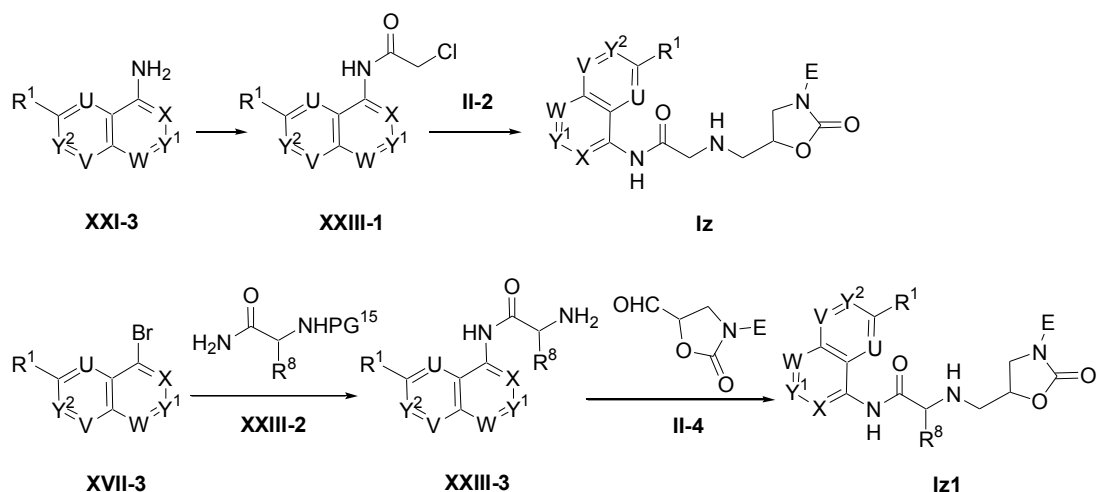
15 Los compuestos de fórmula Ix pueden obtenerse haciendo reaccionar los halogenuros de fórmula XVII-3 con las aminas de fórmula XXI-1. También pueden obtenerse por sustitución de los mesilatos de fórmula XXI-2 con los derivados amino de fórmula XXI-3.

ac) Los compuestos de fórmula I en la que A es NHCO, B es CH₂CH₂ y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 22 a continuación.



20 Los compuestos de fórmula Iy pueden obtenerse haciendo reaccionar los ácidos carboxílicos de fórmula XXII-1 con las aminas de fórmula XXI-3 (técnica de reacción 9).

ac) Los compuestos de fórmula I en la que A es NHCO, B es CH(R⁸)NH y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 23 a continuación.



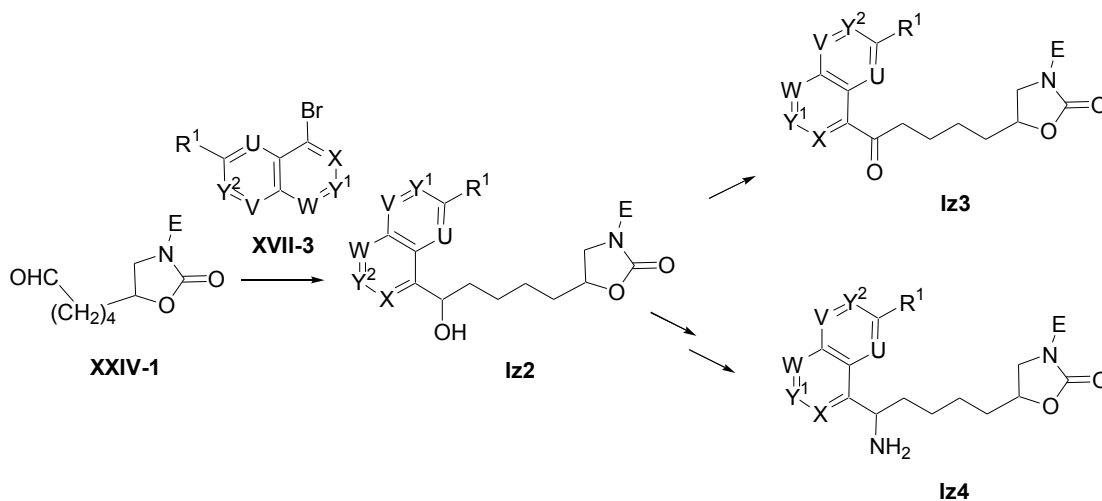
Esquema 23

En el Esquema 23, PG¹⁵ representa un grupo protector amino tal como Cbz o Boc.

Los compuestos de fórmula Iz (R⁸ = H) pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados amina de fórmula XXI-3 con cloroacetilo seguido de reacción con los derivados de amina de fórmula II-2.

Los compuestos de fórmula Iz1 (R⁸ = alquilo) pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados de bromo de fórmula XVII-3 con las amidas derivadas de aminoácidos N-protectorados de fórmula XXIII-2 en condiciones de Buchwald Hartwig. Después de la desprotección (técnica de reacción 3), se obtienen las aminas de fórmula XXIII-3, que pueden someterse a una aminación reductora con los aldehídos de fórmula II-4 (técnica de reacción 4) para proporcionar los compuestos de fórmula Iz1.

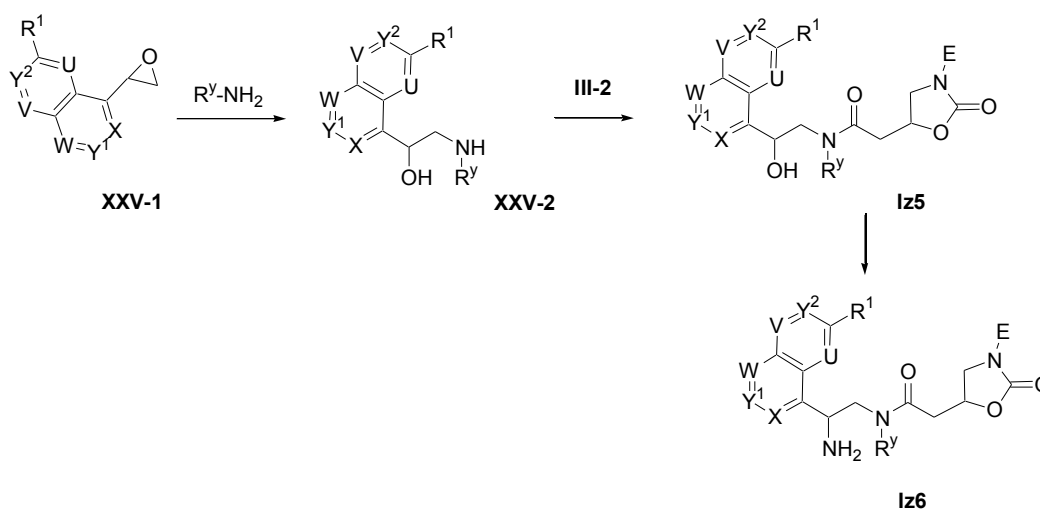
ad) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH(OH)CH₂, COCH₂ o CH(NH₂)CH₂, B es CH₂CH₂ y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 24 a continuación.



Esquema 24

Los compuestos de fórmula Iz2 (A = CH(OH)CH₂) pueden obtenerse haciendo reaccionar los aldehídos de fórmula XXIV-1 con los aniones generados por reacción de n-BuLi con los derivados de bromo de fórmula XVII-3. Los compuestos de fórmula Iz3 (A = COCH₂) pueden obtenerse por oxidación de los derivados de fórmula Iz2 con MnO₂ o un procedimiento oxidativo (técnica de reacción 18). Los compuestos de fórmula Iz4 (A = CH(NH₂)CH₂) pueden obtenerse por conversión de los compuestos de fórmula Iz2 en sus mesilatos, azidas y aminas correspondientes como se ha descrito anteriormente.

ae) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH(OH)CH₂ o CH(NH₂)CH₂, B es N(R²)CO y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 25 a continuación.



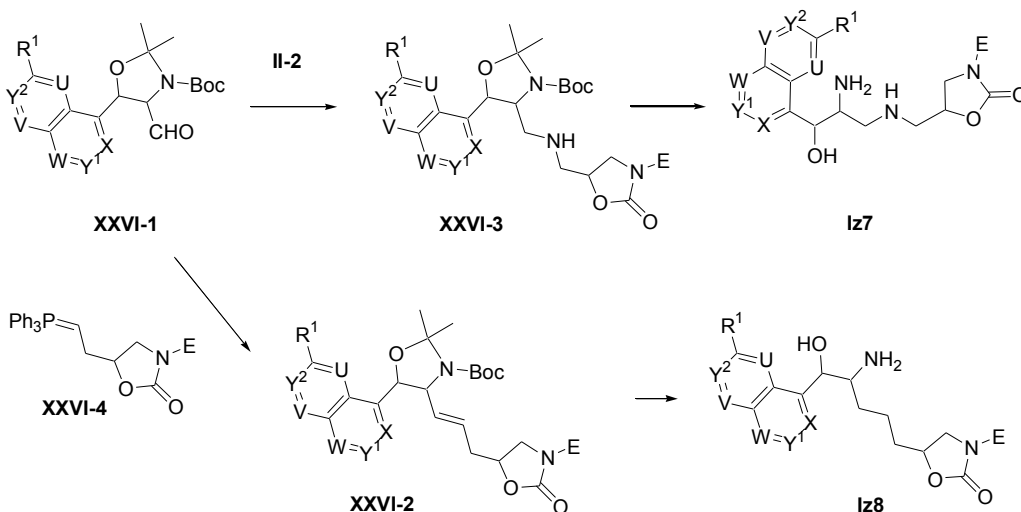
Esquema 25

En el Esquema 25, R^y representa (dependiendo del caso) hidrógeno, alquilo o un grupo protector de nitrógeno tal como *p*-metoxibencilo o difenilmetilo.

Para obtener compuestos en los que A es $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, los epóxidos de fórmula XXV-1 pueden hacerse reaccionar con las aminas $R^y\text{-NH}_2$ para proporcionar los intermedios de fórmula XXV-2. En casos en los que R^y es un grupo protector transitorio tal como *p*-metoxibencilo, puede eliminarse y las aminas resultantes pueden acilarse con los ácidos carboxílicos de fórmula III-2, proporcionando compuestos de fórmula Iz5 en la que R^y es hidrógeno. Si R^y es alquilo, las aminas resultantes pueden acilarse directamente con los ácidos carboxílicos de fórmula III-2 para obtener los compuestos de fórmula Iz5.

Si se desean los compuestos en los que A es $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$, los compuestos de fórmula Iz5 se convierten en compuestos de fórmula Iz6 (transformación de la función alcohol en su mesilato, azida y amina correspondiente usando la técnica de reacción 6).

af) Los compuestos de fórmula I en la que A es $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)$, B es CH_2CH_2 o CH_2NH y D es CH_2 pueden prepararse como se resume en el Esquema 26 a continuación.



Esquema 26

Los aldehídos de fórmula XXVI-1 pueden hacerse reaccionar con las aminas de fórmula II-2 en condiciones de aminación reductora (técnica de reacción 4). Después de la eliminación de los grupos protectores, los intermedios de fórmula XXVI-3 producen los compuestos de fórmula Iz7.

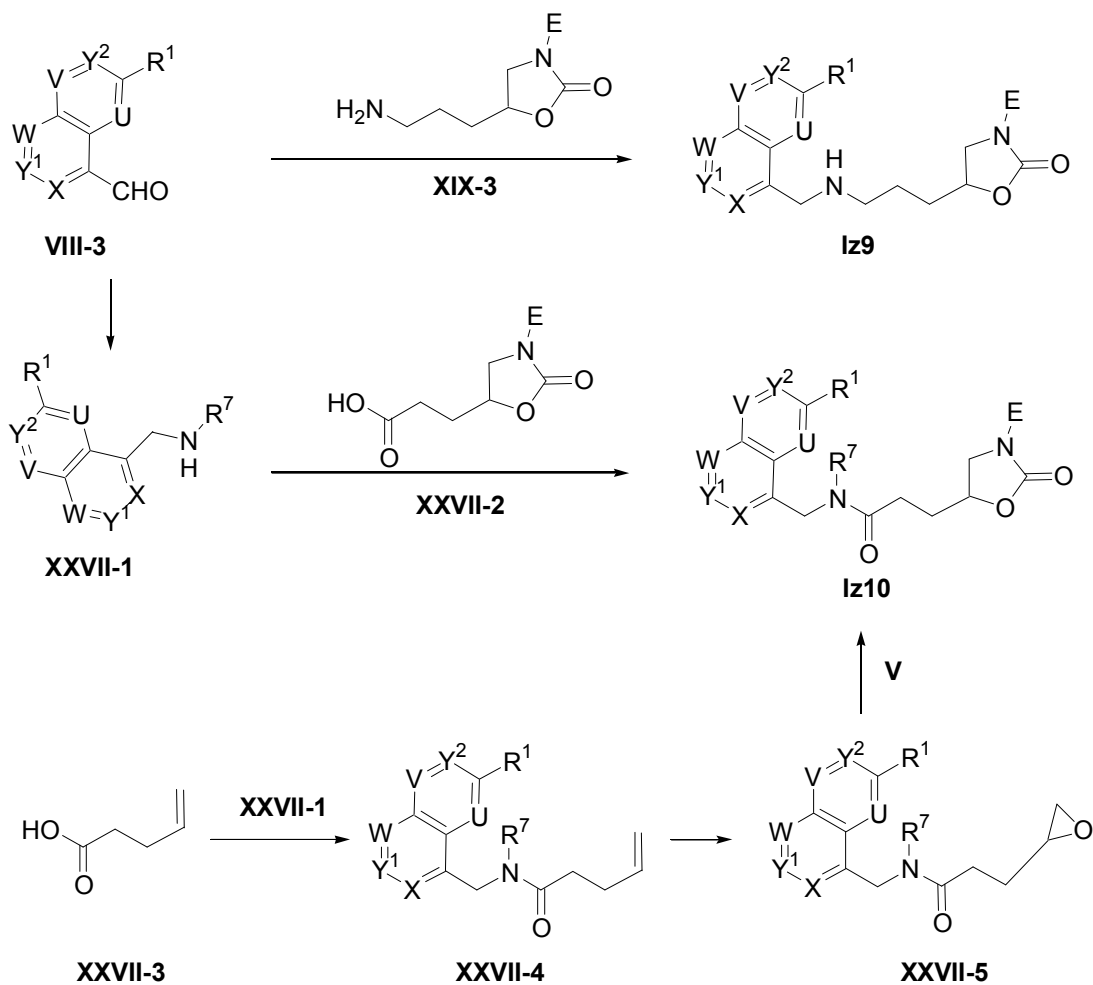
Los aldehídos de fórmula XXVI-1 pueden hacerse reaccionar con los fosforanos de fórmula XXVI-4 en condiciones de Wittig (técnica de reacción 12). Los compuestos etilénicos resultantes de fórmula XXVI-2 se hidrogenan adicionalmente sobre un catalizador de metal noble y los grupos protectores se retiran en condiciones ácidas proporcionando los compuestos de fórmula Iz8.

ag) Los compuestos de fórmula I en la que A es $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$, B es CH_2NH y D es CH_2 pueden prepararse por

transformación de la función alcohol de compuestos de fórmula Im (véase el Esquema 12) en su mesilato, azida y amina correspondiente.

5 ah) Los compuestos de fórmula I en la que A es COCH₂, B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse por oxidación de la función alcohol de compuestos de fórmula II (véase el Esquema 11) en su cetona correspondiente usando un agente de oxidación tal como MnO₂.

ai) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂NH, B es CH₂CH₂ o COCH₂ y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 27 a continuación.



10 Si se buscan los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂NH, B es CH₂CH₂ y D es CH₂, los aldehídos de fórmula VIII-3 pueden hacerse reaccionar con las aminas de fórmula XXVII-1 en condiciones de aminación reductora, proporcionando los compuestos de fórmula Iz9. El grupo amino central de los compuestos de fórmula Iz9 pueden transformarse adicionalmente por alquilación con un compuesto de fórmula Hal[CH₂]_r.COOR⁷ en la que Hal representa halógeno, r representa el número entero de 1 a 4 y R⁷ representa alquilo, en presencia de DIPEA y NaI. El éster resultante puede transformarse en el ácido correspondiente por hidrólisis ácida en presencia de HCl ac. El grupo amino central del compuesto Iz9 también puede hacerse reaccionar con glicol proporcionando el derivado N-2,3-dihidroxiopropilo correspondiente o con la epiclorhidrina proporcionando el derivado N-3-cloro-2-hidroxiopropilo correspondiente que, a su vez, puede transformarse adicionalmente por reacción con una amina de fórmula NH(R^w)₂ en la que R^w representa alquilo, para proporcionar el derivado N-3-dialquilamino-2-hidroxiopropilo correspondiente. Estas secuencias de reacción permiten convertir compuestos de fórmula Iz9 en compuestos de fórmula I en la que A es CH₂N(R⁷), B es CH₂CH₂ y D es CH₂.

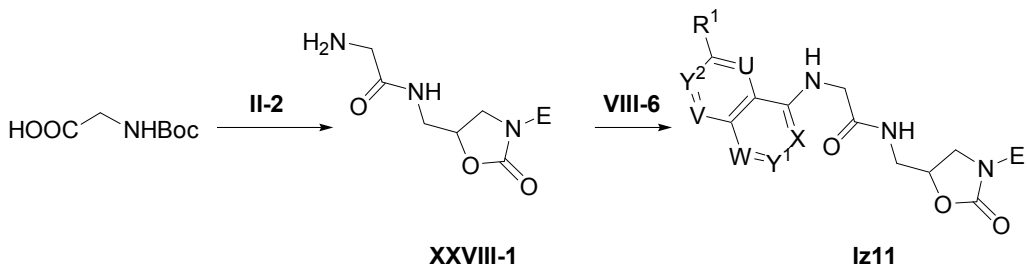
15 Si se buscan los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂N(R⁷), B es COCH₂ y D es CH₂, los aldehídos de fórmula VIII-3 pueden hacerse reaccionar con NH₄OAc o aminas de fórmula R⁷NH₂ en condiciones de aminación reductora (técnica de reacción 4), proporcionando compuestos de fórmula XXVII-1 que pueden hacerse reaccionar con los ácidos de fórmula XXVII-2 en condiciones de formación de amida (técnica de reacción 9), proporcionando los compuestos de fórmula Iz10. Los compuestos de fórmula Iz10 también pueden obtenerse haciendo reaccionar el ácido carboxílico de fórmula XXVII-3 con las aminas de fórmula XXVII-1 y transformando

25

los compuestos de fórmula XXVII-4 en sus epóxidos correspondientes por *cis*-dihidroxilación secuencial siguiendo la técnica de reacción 14, la mesilación de la función alcohol primario usando la técnica general 6 y cierre de anillo en presencia de una base tal como K₂CO₃ o TEA. Después, los epóxidos de fórmula XXVII-5 pueden hacerse reaccionar con los aniones generados a partir de los carbamatos de fórmula V como se describe en la sección b) para dar los compuestos de fórmula Iz10.

5

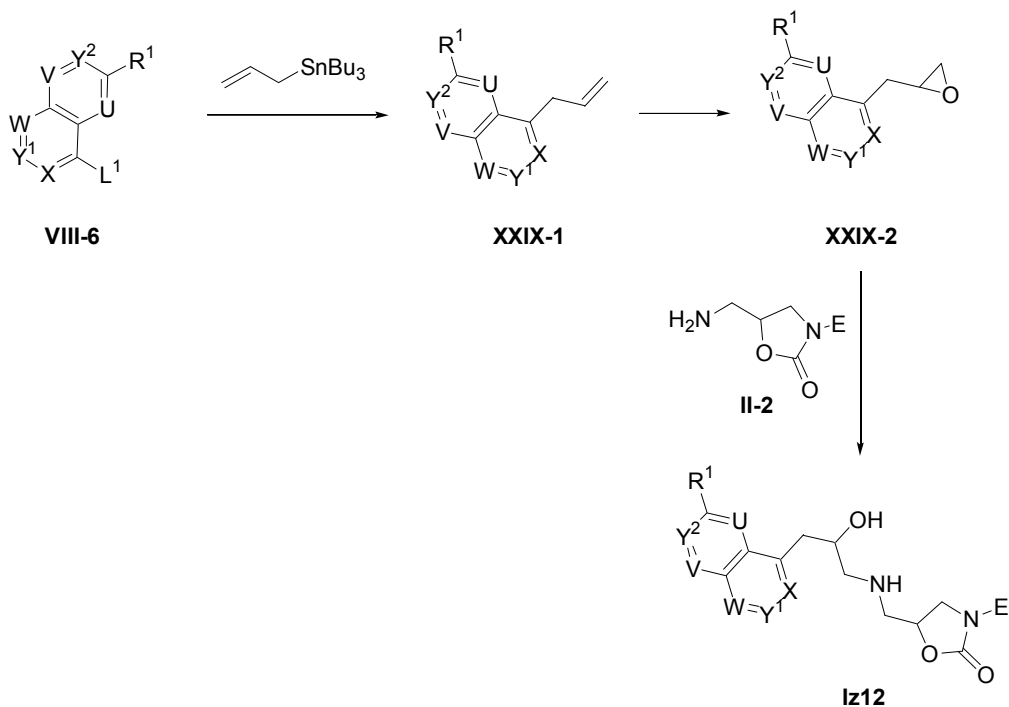
aj) Los compuestos de fórmula I en la que A es NHCH₂, B es CONH y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 28 a continuación.



Esquema 28

10 Se acopla *N*-Boc glicina con las aminas de fórmula II-2 y el grupo protector Boc se retira para proporcionar los compuestos de fórmula XXVIII-1. El último se hace reaccionar con derivados de fórmula VIII-6 en la que L¹ es bromo u OTf, proporcionando los compuestos de fórmula Iz11.

ak) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH(OH), B es CH₂NH y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 29 a continuación.



Esquema 29

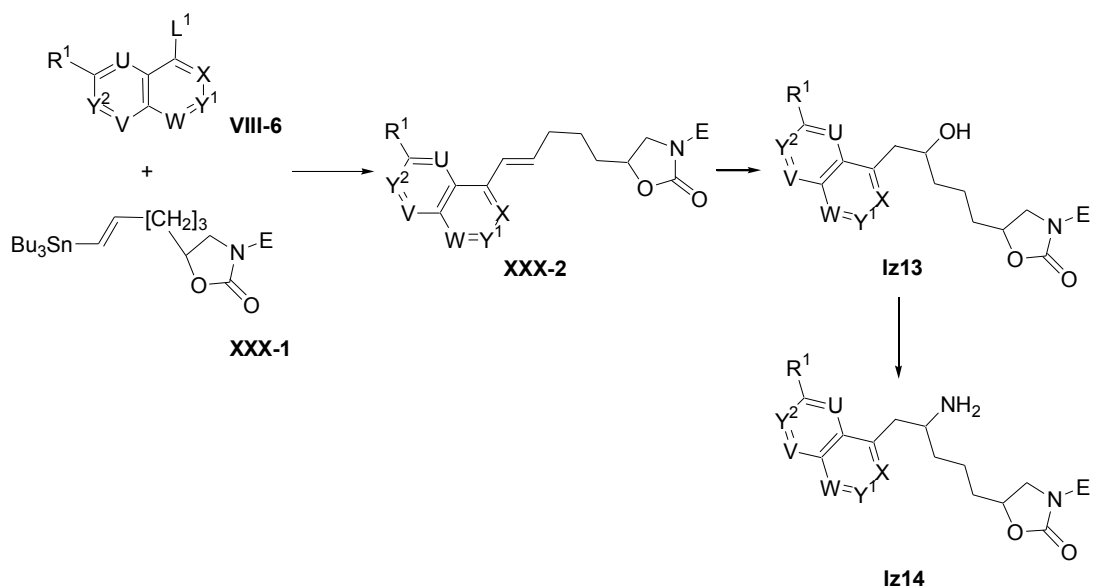
15

20

25

Los derivados de fórmula VIII-6 en la que L¹ representa OTf se hacen reaccionar con un reactivo de organoestaño en condiciones de acoplamiento de Stille (como se describe en J. Am. Chem. Soc. (1987), 109, 5478); las condiciones de reacción típicas implican una fuente de paladio (0) tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio o dicloro bis(trifenilfosfina)paladio, LiCl y un eliminador de radicales, tal como 2,6-dimetil-4-metilfenol en un disolvente tal como DMF o dioxano a una temperatura que varía entre 0 °C y 100 °C, más preferentemente a una temperatura que varía entre 20 °C y 80 °C. Los derivados alilo resultantes de fórmula XXIX-1 se transforman en sus epóxidos correspondientes de fórmula XXIX-2 usando MCPBA o a través de *cis* dihidroxilación usando OsO₄ seguido de monomesilación y cierre de anillo. El derivado intermedio epóxido se hace reaccionar con la amina de fórmula II-2 proporcionando los compuestos de fórmula Iz12.

al) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH(OH) o CH₂CH(NH₂) B es CH₂CH₂ y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 30 a continuación.

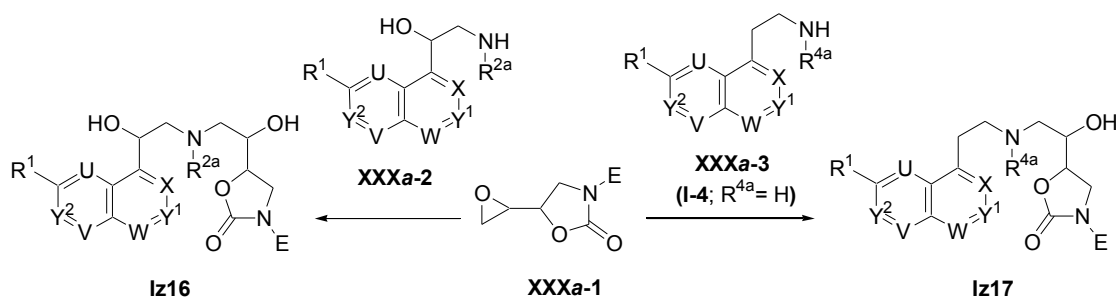


Esquema 30

5 Los derivados de organoestaño de fórmula XXX-1 pueden hacerse reaccionar con los derivados de fórmula VIII-6 en la que L¹ es OTf. Los derivados etilénicos resultantes de fórmula XXX-2 pueden hidrogenarse usando un reactivo borohidruro tal como diborano para proporcionar compuestos de fórmula Iz13. Los compuestos de fórmula Iz13 también pueden obtenerse por *cis* dihidroxilación de los compuestos de fórmula XXX-2 seguido de la posterior formación del carbonato cíclico con carbonildimidazol e hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble. Los compuestos de fórmula Iz14 pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula Iz13 después de la transformación de los últimos en su mesilato, azida y la reducción final en la amina.

am) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH(OH)CH₂, B es NHCH₂ y D es CH₂ (en lo sucesivo "los compuestos de fórmula I-2 de forma análoga a la formación de los compuestos de fórmula XXV-2 como se describe en el Esquema 25.

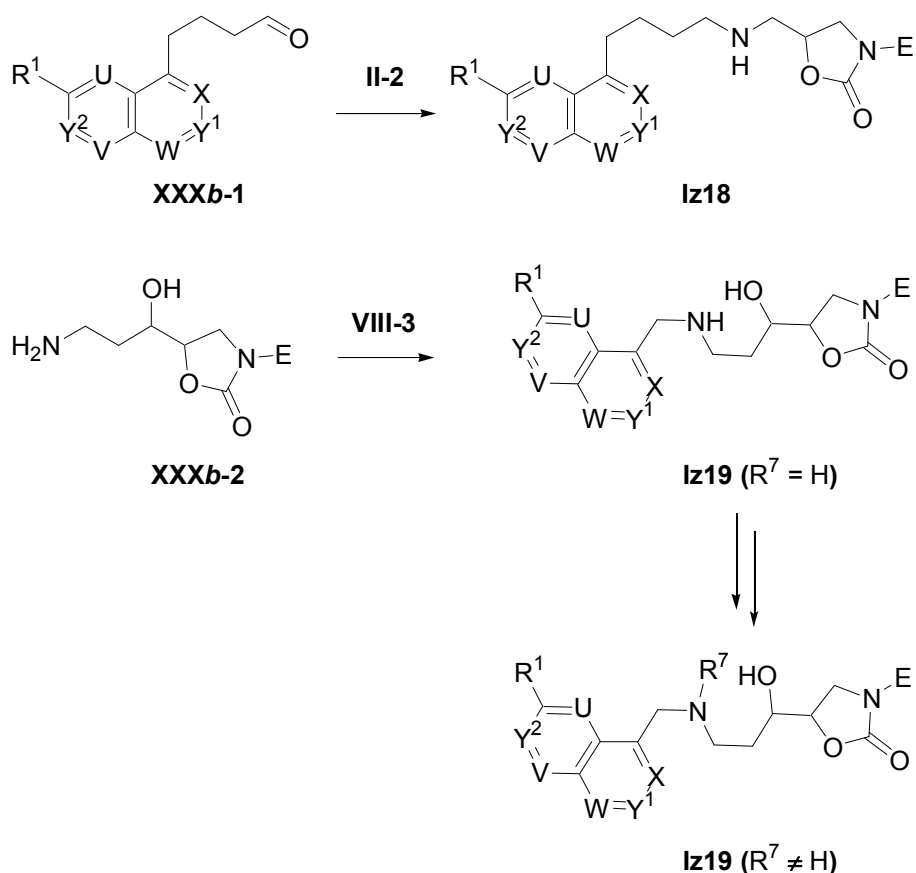
an) Los compuestos de fórmula I en la que D es CH(OH) y A es CH(OH)CH₂ y B es N(R^{2a})CH₂ o A es CH₂CH₂ y B es N(R^{4a})CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 30a a continuación.



Esquema 30a

20 En el Esquema 30a, R^{2a} representa hidrógeno o alquilo y R^{4a} representa hidrógeno o alquilo. El grupo epóxido de los compuestos de fórmula XXXa-1 puede abrirse usando las aminas de fórmula XXXa-2, produciendo los compuestos de fórmula Iz16 (es decir los compuestos de fórmula I en la que A es CH(OH)CH₂, B es N(R^{2a})CH₂ y D es CH(OH)). El grupo epóxido de los compuestos de fórmula XXXa-1 también puede abrirse usando las aminas de fórmula XXXa-3, produciendo los compuestos de fórmula Iz17 (es decir los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂, B es N(R^{4a})CH₂ y D es CH(OH)).

ao) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂ y B es CH₂CH₂NH y D es CH₂ o en la que A es CH₂N(R¹), B es CH₂CH₂ y D es CH(OH) pueden prepararse como se resume en el Esquema 30b a continuación.



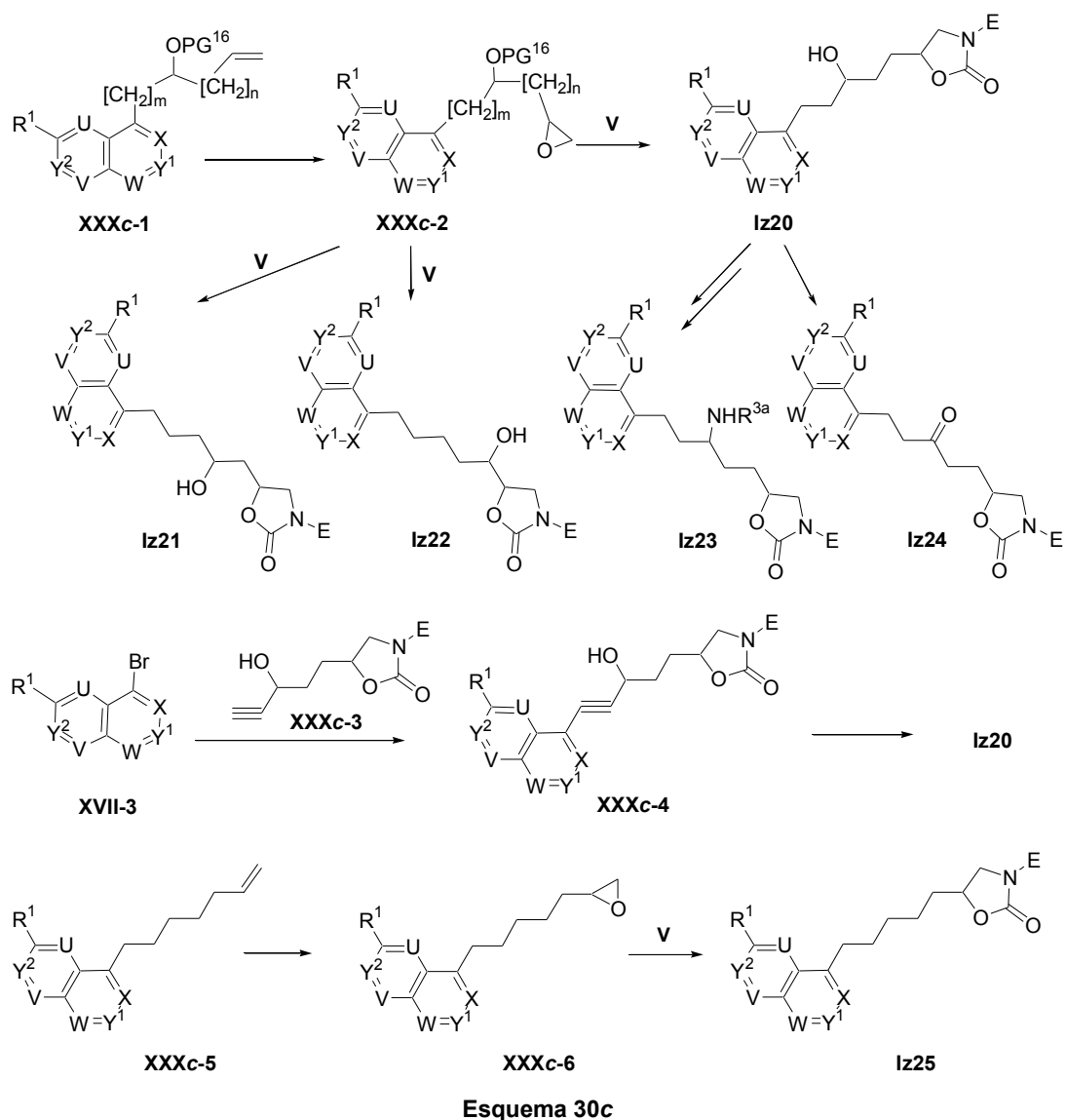
Los aldehídos de fórmula XXXb-1 pueden acoplarse por aminación reductora (véase la técnica de reacción 4) con las aminas de fórmula II-2 para producir los compuestos de fórmula Iz18 (es decir los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂ y B es CH₂CH₂NH y D es CH₂).

De forma análoga, las aminas de fórmula XXXb-1 pueden acoplarse con los aldehídos de fórmula VIII-3 (véase la técnica de reacción 4) para producir los compuestos de fórmula Iz19 en la que R⁷ es H (es decir los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂N(R⁷) y B es CH₂CH₂ y D es CH(OH)). Para obtener los compuestos de fórmula Iz19 en la que R⁷ no es H, los compuestos de fórmula Iz19 en la que R⁷ es H pueden someterse a la secuencia de reacción apropiada que implica opcionalmente la protección del grupo hidroxilo (técnica de reacción 23) o el grupo amino (técnica de reacción 1), alquilación o acilación con el reactivo apropiado (técnica de reacción 7 o 8), posiblemente una transformación adicional de la cadena lateral si es necesario, y la eliminación del grupo o grupos protectores hidroxilo (técnica de reacción 17) o el grupo protector amino (técnica de reacción 3), si se requiere.

Los compuestos de fórmula Iz19 con la configuración inversa en el carbono que lleva el grupo hidroxilo pueden de acuerdo con la siguiente secuencia reacción: protección de la amina con un grupo Boc, reacción de Mitsunobu con 4-nitro benzoato (técnica de reacción 11), hidrólisis básica del benzoato con NaOH y eliminación del grupo Boc (técnica de reacción 3).

ap) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂NH, B es CH₂CH₂ y D es CH(NH₂) se obtienen por reacción de los compuestos de fórmula Iz19 (véase la sección ao) anterior) con imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (técnica de reacción 11) seguido de la eliminación del grupo protector Boc (técnica de reacción 3).

aq) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂, B es CH₂CH(OH), CH(NHR^{3a})CH₂, COCH₂ o CH₂CH₂ y D es CH₂ o en la que A es CH₂CH₂, B es CH₂CH₂ y D es CH(OH) pueden prepararse como se resume en el Esquema 30c a continuación.



Esquema 30c

En el Esquema 30c, PG¹⁶ representa un grupo protector hidroxilo tal como TBDMS o TBDPS y n y m son números enteros, tal como n + m = 4.

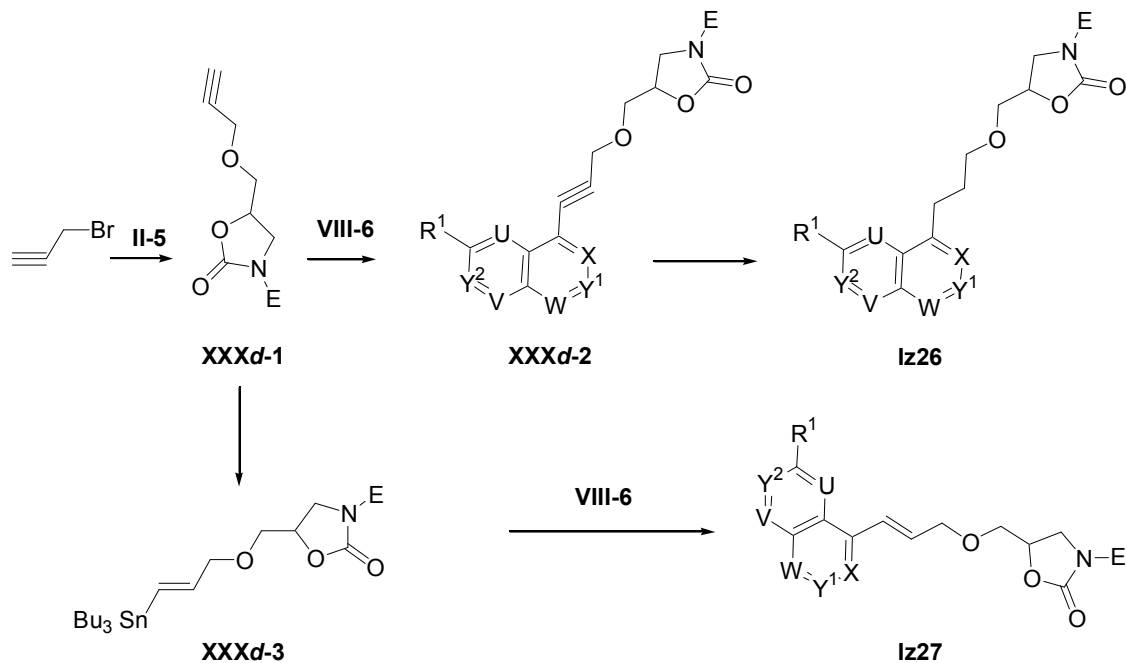
Los compuestos de fórmula XXXc-1 pueden *cis*-dihidroxilarse usando la técnica de reacción 14 y los dioles resultantes pueden transformarse en los epóxidos correspondientes de fórmula XXXc-2 después de la activación secuencial de la función alcohol primaria como mesilato (técnica de reacción 6) y la reacción con una base tal como K₂CO₃ o TEA. Los epóxidos de fórmula XXXc-2 pueden convertirse en las oxazolidinonas correspondientes de las fórmulas IZ20, IZ21 y IZ22 por reacción con el anión generado a partir de los carbamatos de fórmula V como se describe en la sección b) anterior seguido de la eliminación del grupo protector alcohol (técnica de reacción 17). Los compuestos de fórmula IZ20 también pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados de bromo de fórmula XVII-3 con los derivados de acetileno de fórmula XXXc-3 en condiciones de Sonogashira como se describe en Tetrahedron Lett. (1975), 50, 4467, seguido de hidrogenación del triple enlace sobre un catalizador de metal noble.

Los compuestos de fórmula IZ23 y IZ24 pueden obtenerse (Esquema 30c) respectivamente transformando los compuestos de fórmula IZ20 en las azidas correspondientes (técnica de reacción 11) e hidrogenación posteriormente (técnica de reacción 20) para dar las aminas primarias correspondientes de fórmula IZ23 (R^{3a} = H), y por oxidación de la función alcohol de los compuestos de fórmula IZ20 para dar las cetonas correspondientes de fórmula IZ24 (técnica de reacción 18). El grupo amino de los compuestos de fórmula IZ23 en la que R^{3a} es H puede transformarse adicionalmente a través de reacción con un compuesto de fórmula HalCOR en al que R representa alquilo y Hal representa halógeno, proporcionando así los derivados amida correspondientes, o por reacción con un compuesto de fórmula HalSO₂R en la que R representa alquilo y Hal representa halógeno, proporcionando así los derivados sulfonamida correspondientes.

Los compuestos de fórmula IZ25 pueden hacerse de forma análoga a los compuestos de fórmula IZ20, partiendo

de los derivados de vinilo de fórmula XXXc-5.

ar) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂CH₂ o CH=CH, B es CH₂O y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 30d a continuación.



5

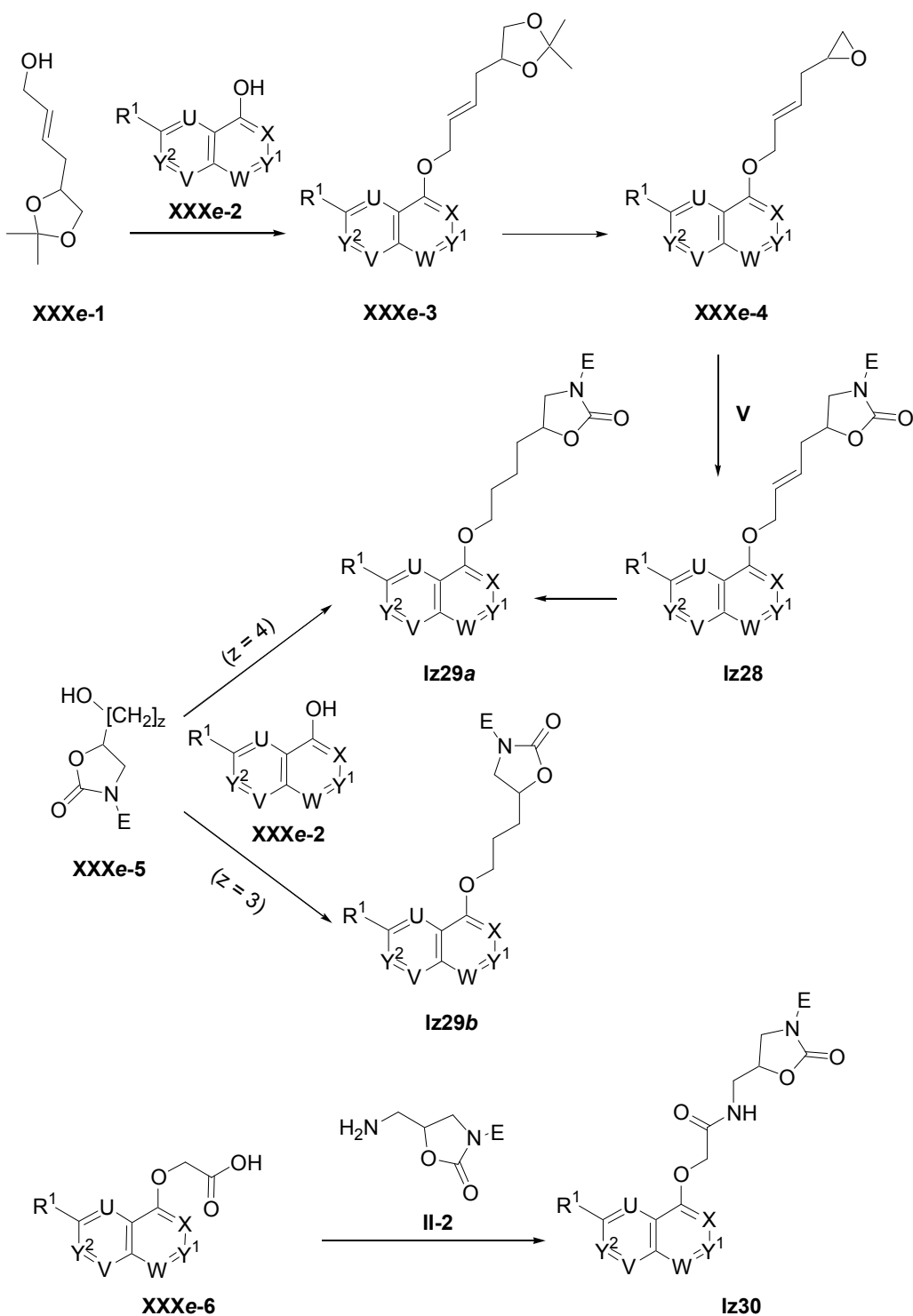
10

Las oxazolidinonas de fórmula II-5 pueden hacerse reaccionar con bromuro de propargilo, proporcionando los éteres de fórmula XXXd-1, que después pueden hacerse reaccionar con los derivados de bromo de fórmula VIII-6 en la que L¹ es OTf o Br, proporcionando los intermedios de fórmula XXXd-2. Después, los compuestos de fórmula Iz26 pueden obtenerse por hidrogenación del triple enlace de dichos intermedios sobre un catalizador de metal noble. Los compuestos de fórmula Iz27 pueden obtenerse por hidroestannación del intermedio XXXd-1 seguido de reacción con los derivados de fórmula VIII-6.

15

as) Los compuestos de fórmula I en la que A es CH₂O, B es CH₂CH₂ y D es CH₂ pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados bromometilo de fórmula IV-2 con los alcoholes de fórmula XXXVI-2 (véase el Esquema 36) en presencia de una base tal como NaH.

at) Los compuestos de fórmula I en la que A es OCH₂, B es CH₂, CH₂CH₂, CH=CH o CONH y D es CH₂ pueden prepararse como se resume en el Esquema 30e a continuación.



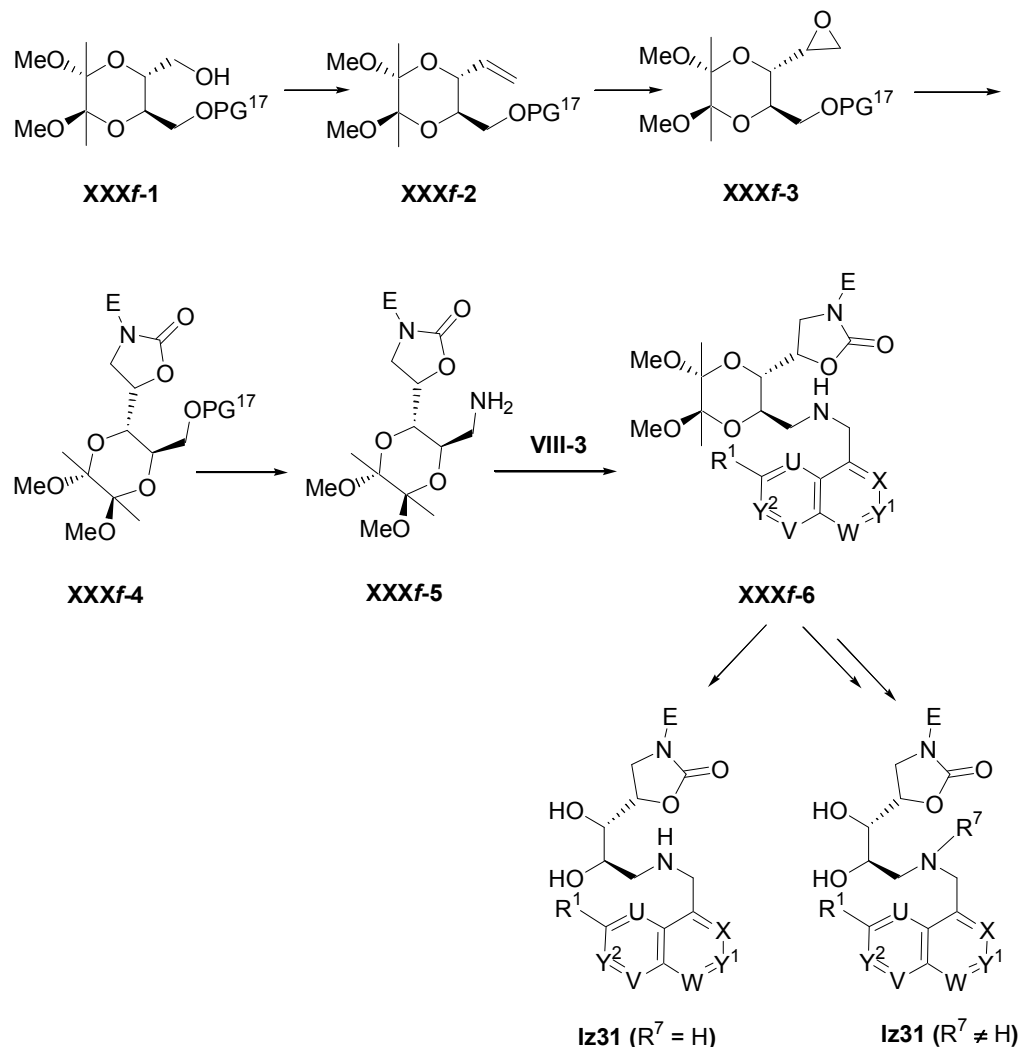
Esquema 30e

En el Esquema 30e, z es el número entero 3 o 4.

- 5 Los compuestos de fórmula Iz28 pueden obtenerse (Esquema 30e) haciendo reaccionar los fenoles de fórmula XXXe-2 con los alcoholes alílicos de fórmula XXXe-1 (técnica de reacción 11), eliminando las acetónidas en los compuestos de fórmula XXXe-3 resultantes (técnica de reacción 13), transformando el diol en los epóxidos correspondientes de fórmula XXXe-4 después de la activación secuencial de la función alcohol primaria como mesilato (técnica de reacción 6) y la reacción con una base tal como K₂CO₃ o TEA, y finalmente convirtiendo los epóxidos de fórmula XXXe-4 en las oxazolidinonas correspondientes de fórmula Iz28 por reacción con los aniones generados a partir de los carbamatos de fórmula V como se describe en la sección b) anterior.
- 10 Los compuestos de fórmula Iz29a o Iz29b pueden obtenerse haciendo reaccionar los fenoles de fórmula XXXe-2 con los alcoholes de fórmula XXXe-5 siguiendo la técnica de reacción 11. Además, los compuestos de fórmula Iz29a

pueden obtenerse por reducción de los compuestos de fórmula Iz28 sobre un catalizador de metal noble. Los compuestos de fórmula Iz30 pueden obtenerse a partir de las aminas de fórmula II-2 y los ácidos de fórmula XXXe-6 usando la técnica de reacción 9. Los compuestos de fórmula XXXe-6 pueden obtenerse a partir de los fenoles de fórmula XXXe-2 y éster etílico del ácido bromoacético en presencia de una base tal como NaH seguido de hidrólisis de éster usando la técnica de reacción 21.

5 au) Los compuestos de fórmula I en la que A es $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)$, B es $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ y D es $\text{CH}(\text{OH})$ pueden prepararse como se resume en el Esquema 30f a continuación.



Esquema 30f

10 En el Esquema 30f, PG^{17} representa un grupo protector alcohol tal como TBDMS o TBDPS. Los compuestos de fórmula Iz31 pueden obtenerse partiendo de los intermedios de fórmula XXXf-1 (J. Chem. Soc., Parkin Trans.1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1999), 12, 1627-1630). Los últimos pueden oxidarse en los aldehídos correspondientes usando la técnica general 18 y transformarse en los compuestos de fórmula XXXf-2 usando la técnica general 12. Después, los epóxidos de fórmula XXXf-3 pueden obtenerse por reacción con MCPBA. Estos epóxidos pueden transformarse en las oxazolidinonas correspondientes por reacción con el anión generado a partir de los carbamatos de fórmula V como se ha descrito en la sección b) anterior. El grupo protector alcohol en los compuestos de fórmula XXXf-4 puede eliminarse siguiendo la técnica general 17 y después los alcoholes intermedios pueden transformarse en las aminas de fórmula XXXf-5 correspondientes por la activación secuencial de los alcoholes como mesilatos usando la técnica general 6, reacción con azida sódica y reducción en las aminas correspondientes usando la técnica general 20. Los compuestos de fórmula XXXf-6 pueden obtenerse por reacción con los aldehídos de fórmula VIII-3 usando la técnica general 4. Después, los dioles de fórmula Iz31 en la que R^7 es H pueden obtenerse por tratamiento con un ácido tal como TFA. Los dioles de fórmula Iz31 en la que R^7 es distinto de H pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula XXXf-6 usando la secuencia de reacción apropiada que implica la alquilación o acilación del grupo amino con el reactivo correspondiente (técnica de reacción 7 o 8), posiblemente una transformación adicional de la cadena lateral si es necesario, y finalmente un tratamiento con un ácido tal como TFA para obtener los dioles deseados.

15

20

25

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

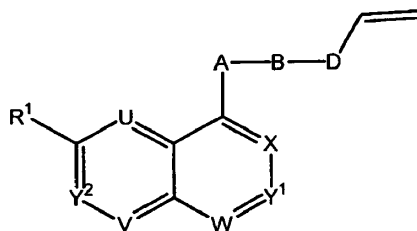
Los compuestos de fórmula I obtenidos de este modo pueden convertirse, si se desea, en sus sales, y particularmente en sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Preparación de compuestos de fórmula II:

Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse a través de apertura de los derivados epóxido de fórmula IV con aminas de fórmula E-NH₂, en la que E tiene el mismo significado que en la fórmula I.

Preparación de compuestos de fórmula IV:

15 Los compuestos de fórmula IV se obtienen a través de epoxidación de los derivados etilénicos correspondientes de fórmula VI

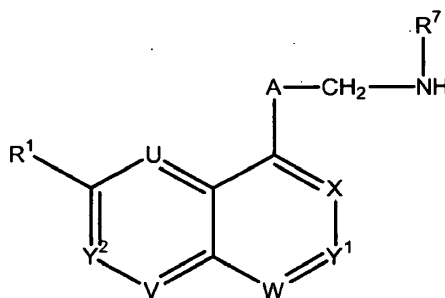


VI

con un perácido tal como MCPBA o H₂O₂ en presencia de una base inorgánica tal como NaOH o urea, o a través de *cis*-dihidroxiación de los mismos derivados etilénicos de fórmula VI con OsO₄/NMO como se describe en Tetrahedron Lett. (1976), 23, 1973-76, seguido de conversión en los epóxidos correspondientes después de la mesilación y cierre de anillo en condiciones básicas tales como TEA.

20 En caso de que se requieran epóxidos quirales, pueden obtenerse por resolución cinética hidrolítica (HKR) catalizada por un complejo de (salen)-Co(III) quiral (por ejemplo, [(*R,R*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminato(2-)]cobalto (III) de la mezcla racémica de epóxidos como se describe por Jacobsen y col. en J. Am. Chem. Soc. (2002), 124, 1307-1315 y Science (1997), 277, 936-938. Como alternativa, los epóxidos quirales también pueden obtenerse a partir de derivados etilénicos de fórmula VI a través de epoxidación quiral de Shi usando una cetona quiral como se describe en Acc. Chem Res. (2004), 37, 488-496 o a través de *cis*-dihidroxiación quiral usando mezclas AD en presencia de metanosulfonamida en una mezcla de agua/2-metil-2-propanol como se describe en Chem. Rev. (1994), 94, 2483. El sentido de la inducción se encuentra en el ligando quiral contenido en la mezcla, un ligando basado en dihidroquinina en AD-mix α o un ligando basado en dihidroquinidina en AD-mix β .

30 En el caso particular en el que BD representa CH₂N(R⁹)CH₂ (siendo R⁹ H, R³, R⁵ o R⁷), los epóxidos quirales también pueden obtenerse haciendo reaccionar las aminas de fórmula VII



VII

en la que R⁹ es H, R³, R⁵ o R⁷ con las dos epiclorigidinas quirales seguido de protección opcional (cuando R⁹ es H) de la función de amina y la reacción con los carbamatos de fórmula V.

35 Los compuestos de fórmula VI pueden obtenerse haciendo reaccionar el reactante 1 con el reactante 2 como se resume en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Grupo -ABD-CH=CH ₂ en la fórmula VI	Reactante 1	Reactante 2	Tipo de reacción
-CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	I-3	NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	RA
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	II-1	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	RA
-CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ CH=CH ₂	I-4	ClCOCH ₂ CH=CH ₂	AF
-CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CH=CH ₂	IV-1	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	AF
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCOCH=CH ₂	II-3	ClCOCH=CH ₂	AF
CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	VI-1	NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	AF
-CH=CHCH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	V-2	CHOCH ₂ CH=CH ₂	RA
-CH=CHCONHCH ₂ CH=CH ₂	VIII-1	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	AF
-CH(OH)CH(OH)CONHCH ₂ CH=CH ₂	IX-1	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	AF, AD
-CH(OH)CH(OH)CH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	X-1 (R ¹ = NH ₂)	CH(O)CH ₂ CH=CH ₂	RA, AD
-CH(OH)CH ₂ CONHCH ₂ CH=CH ₂	XI-1	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	AF
-CH(OH)CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	XII-3	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	RA, DP
-CH ₂ CH(OH)CONHCH ₂ CH=CH ₂	XIII-2	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	AF
-CH ₂ CH(NHPG ⁵)CH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	XV-3	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	RA
CH(OH)CH(NHPG ¹¹)CONHCH ₂ CH=CH ₂	XVI-4	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	AF
-NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	XVII-3	NH ₂ (CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	S
-NHCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CH ₂	XVII-2	HOOCCH=CH ₂	AF
-CH ₂ CH(NHPG ¹⁴)CONHCH ₂ CH=CH ₂	XVIII-3	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	AF
-C=CCH ₂ NHCOCH=CH ₂	XIV-2	HOOCCH=CH ₂	AF
-NH(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	XXI-3	NH ₂ (CH ₂) ₄ CH=CH ₂	S
-CH ₂ NH(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	VIII-3	NH ₂ (CH ₂) ₃ CH=CH ₂	RA
-CONH(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	XIX-4	NH ₂ (CH ₂) ₃ CH=CH ₂	AF
-NHCO(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	XXI-3	HOOC(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	AF
-NHCOCH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	XXIII-1	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	S
-NHCOCH(R ⁶)NHCH ₂ CH=CH ₂	XXIII-2	BrCH ₂ CH=CH ₂	AL
-CH(OH)(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	XVII-3	CH(O)(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	BL
-C(=O)(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	Oxidación del compuesto de fórmula VI en la que -ABD-CH=CH ₂ es -CH(OH)(CH ₂) ₄ CH=CH ₂		
-CH(NH ₂)(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	Mesilación/azida/reducción del compuesto de fórmula VI en la que -ABD-CH=CH ₂ es -CH(OH)(CH ₂) ₄ CH=CH ₂		
-CH(OH)CH ₂ NHCOCH ₂ CH=CH ₂	XXV-2	HOOC(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	AF
-CH(NH ₂)CH ₂ NHCOCH ₂ CH=CH ₂	Mesilación/azida/reducción del compuesto de fórmula VI en la que -ABD-CH=CH ₂ es -CH(OH)CH ₂ NHCOCH ₂ CH=CH ₂		
-CH(OH)CH(NH ₂)CH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	XXVI-1	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	AF, DP

(continuación)

Grupo -ABD-CH=CH ₂ en la fórmula VI	Reactante 1	Reactante 2	Tipo de reacción
-CH ₂ N(R)CO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	XXVII-3	HOOC(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	AF
-NHCH ₂ CONHCH ₂ CH=CH ₂	XVII-3	NH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CH=CH ₂	S
-CH ₂ CH(OH)CH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	XXIX-2	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	EP
-CH ₂ CH(OH)(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	XXXIII-31	CHO(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	BL ¹

En la Tabla 1:

AF = formación de enlace amida; RA = aminación reductora; AL= alquilación; AD = desprotección de acetona; GR = Reacción de Grignard; AP = protección de alcohol; DP = desprotección del alcohol; S = Sustitución; BL = Intercambio de bromo/litio con *n*-BuLi seguido de reacción con el aldehído correspondiente; EP = apertura de epóxido.

¹ Hexenal preparado de acuerdo con el documento WO 92/07866

Cada uno de PG⁸, PG¹¹ y PG¹⁴ es un grupo protector amino tal como Cbz o Boc. R⁷ y R⁸ tienen los mismos significados que en la fórmula I.

Preparación de otros intermedios sintéticos presentes en los Esquemas 1 a 31:

5 Los compuestos de fórmula IX-3 (Esquema 9) pueden obtenerse como se describe en la Tabla 1 o por reacción de los ácidos carboxílicos de fórmula IX-1 con 2,3-epoxipropilamina (preparada de acuerdo con J. Org. Chem (1995), 60, 3692-3699). Los compuestos de fórmula IX-2 pueden obtenerse por reacción de los compuestos de fórmula IX-3 con las aminas de fórmula E-NH₂.

10 Los compuestos de fórmula X-2 (Esquema 10) pueden obtenerse por reacción del ácido carboxílico de fórmula IX-1 con las aminas de fórmula II-2. Los compuestos de fórmula X-3 pueden obtenerse por reacción del ácido carboxílico de fórmula V-1 con las aminas de fórmula X-1 (R^f = NH₂). Los compuestos de fórmula X-5 pueden obtenerse por reacción de las aminas de fórmula X-1 (R^f = NH₂) con epiclohidrina seguido de protección de la función amina central. Los compuestos de fórmula X-4 pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula X-5 después de la reacción con las aminas de fórmula E-NH₂. Los compuestos de fórmula X-6 se obtienen por protección de la amina libre de los compuestos de fórmula I_h (técnica de reacción 1).

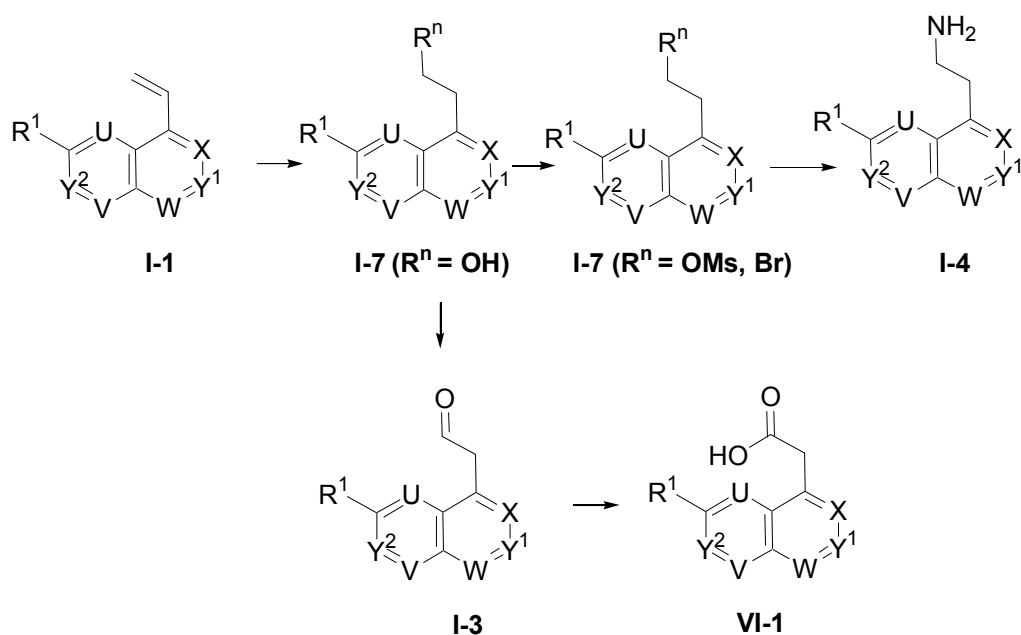
15 Los compuestos de fórmula XII-6 pueden obtenerse por hidroborcación de los compuestos de fórmula X-6. Los compuestos de fórmula XII-7 pueden obtenerse a través de la reacción de compuestos de fórmula XII-1 con compuestos de fórmula V-1 (técnica de reacción 9).

20 Los compuestos de fórmula XIII-1 (Esquema 13) se obtienen a partir de los compuestos de fórmula I_i después de la *cis*-dihidroxiación del doble enlace central y la reacción con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en presencia de una base orgánica tal como TEA o Pir o CDI en un disolvente inerte tal como DCM o THF a una temperatura que varía entre -78 °C y 50 °C, y preferentemente a una temperatura que varía entre 0 °C y 20 °C. Los compuestos de fórmula XIII-3 se preparan por la transformación de las alil amidas correspondientes como se ha descrito anteriormente. Las alil amidas requeridas se obtienen como se describe en la Tabla 1.

25 Los compuestos de fórmula XVI-2 (Esquema 16) pueden obtenerse por reacción de los ácidos de fórmula XVI-4, cuyo grupo hidroxilo se ha protegido previamente (técnica de reacción 23), con alilamina (técnica de reacción 9) seguido de epoxidación del doble enlace terminal como se ha descrito anteriormente. Los compuestos de fórmula XVI-1 pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula XVI-2 después de la reacción con las aminas de fórmula E-NH₂.

Preparación de ciertos compuestos de partida presentes en los Esquemas 1 a 31:

30 Una posible ruta de preparación para los aldehídos de fórmula I-3, las aminas de fórmula I-4, los compuestos de fórmula I-7 y los ácidos de fórmula VI-1 se resume en el Esquema 31 a continuación.

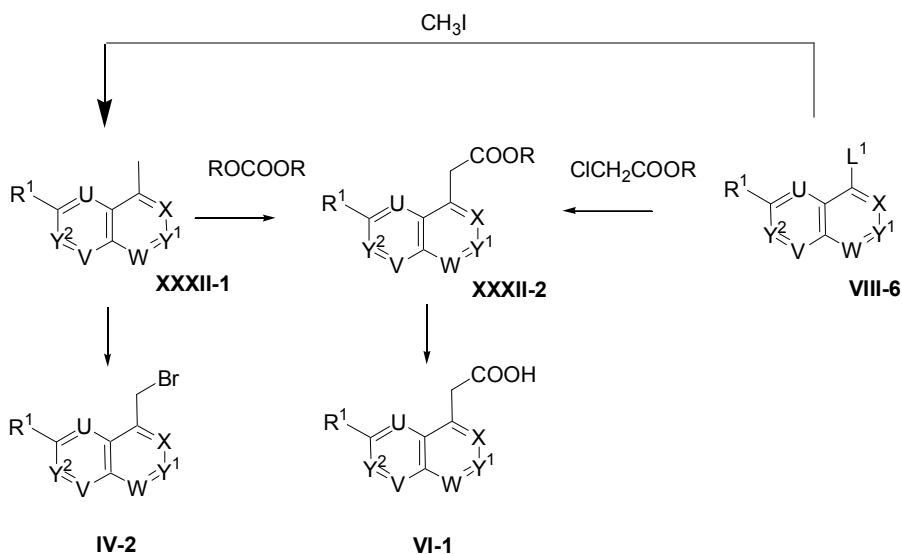


Esquema 31

En el Esquema 31, R^1 , U, V, W, X, Y^1 e Y^2 son como se definen en la fórmula I, R^2 es mesiloxi, trifiloxi, tosiloxi o halógeno tal como bromo.

- 5 Los derivados de vinilo conocidos de fórmula 1-1 (para U = N, V = W = X = CH y R^1 = OMe, o W = N, U = V = X = CH y R^1 = OMe, véase el documento WO 2006/002047; para U = W = N, V = X = CH y R^1 = OMe, véase el documento WO 02/08224; para V = N, U = W = X = CH y R^1 = OMe, véase el documento WO 2006/021448; para U = W = N, V = CH, X = CF y R^1 = OMe, o W = N, U = V = CH, X = CF y R^1 = OMe, véase el documento WO 2004/058144; para W = N, U = V = X = CH, R^1 = CN, véase el documento WO 2004/002490) pueden hidroborsarse (técnica de reacción 16). Los alcoholes resultantes de fórmula I-7 (R^n = OH) pueden oxidarse en los aldehídos correspondientes de fórmula I-3 (técnica de reacción 18) o los ácidos carboxílicos de fórmula VI-1 (técnica de reacción 18) o se transforman en las aminas correspondientes de fórmula I-4 después de la activación de los alcoholes en derivados de mesilato, triflato, tosionato o halogenuro y la reacción posterior con azida sódica y reducción en aminas (técnica de reacción 20).
- 15 Los aldehídos de fórmula II-1 pueden obtenerse por oxidación del alcohol de fórmula I-7 (R^n = OH).

Una posible ruta de preparación para los derivados de bromo de fórmula IV-2 y una ruta alternativa para los ácidos de fórmula VI-1 se resume en el Esquema 32 a continuación.

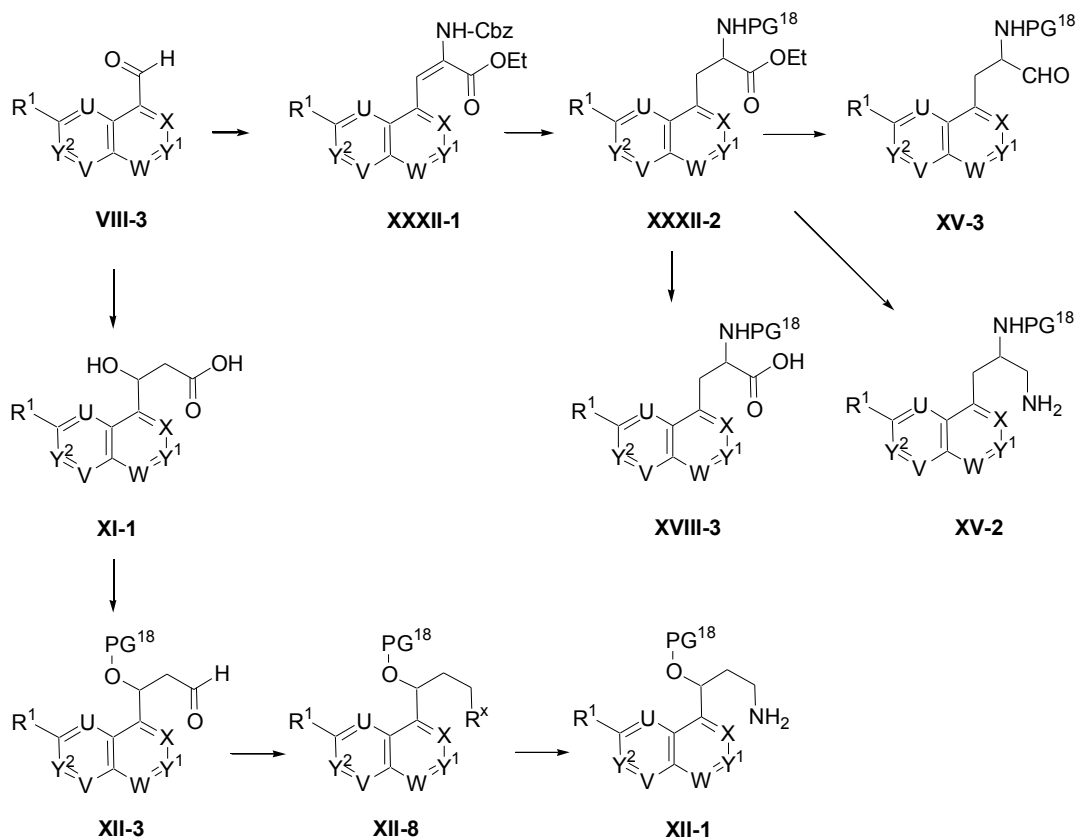


Esquema 32

En el Esquema 32, R^1 , U, V, W, X, Y^1 e Y^2 son como se definen en la fórmula I, R es alquilo o arilalquilo y L^1 es ZnCl o $Cu_{0,5}Li_{0,5}$.

De acuerdo con la ruta mostrada en el Esquema 32, los derivados de bromo de fórmula IV-2 pueden obtenerse por bromación de los derivados metilo de fórmula VIII-6 con yoduro de metilo con NBS o bromo. Los aniones generados por la reacción de los derivados metilo de fórmula VIII-6 con una base orgánica fuerte tal como *n*-BuLi pueden hacerse reaccionar con un dialquilcarbonato para dar los ésteres de fórmula XXXII-2 que se hidrolizaron para dar los ácidos de fórmula VI-1. Como alternativa, los ésteres de fórmula XXXII-2 pueden obtenerse haciendo reaccionar los derivados de fórmula VIII-5 en la que L^1 es ZnCl o $Cu_{0,5}Li_{0,5}$ con bromoacetato de etilo como se describe en el documento EP 1 484 304 y Bioorg. & Med. Chem. (2004), 12, 5785-5791.

Una posible ruta de preparación para los ácidos de fórmula XI-1, las aminas de fórmula XII-1, los aldehídos de fórmula XV-2 y las aminas de fórmula XV-3 se resume en el Esquema 33 a continuación.



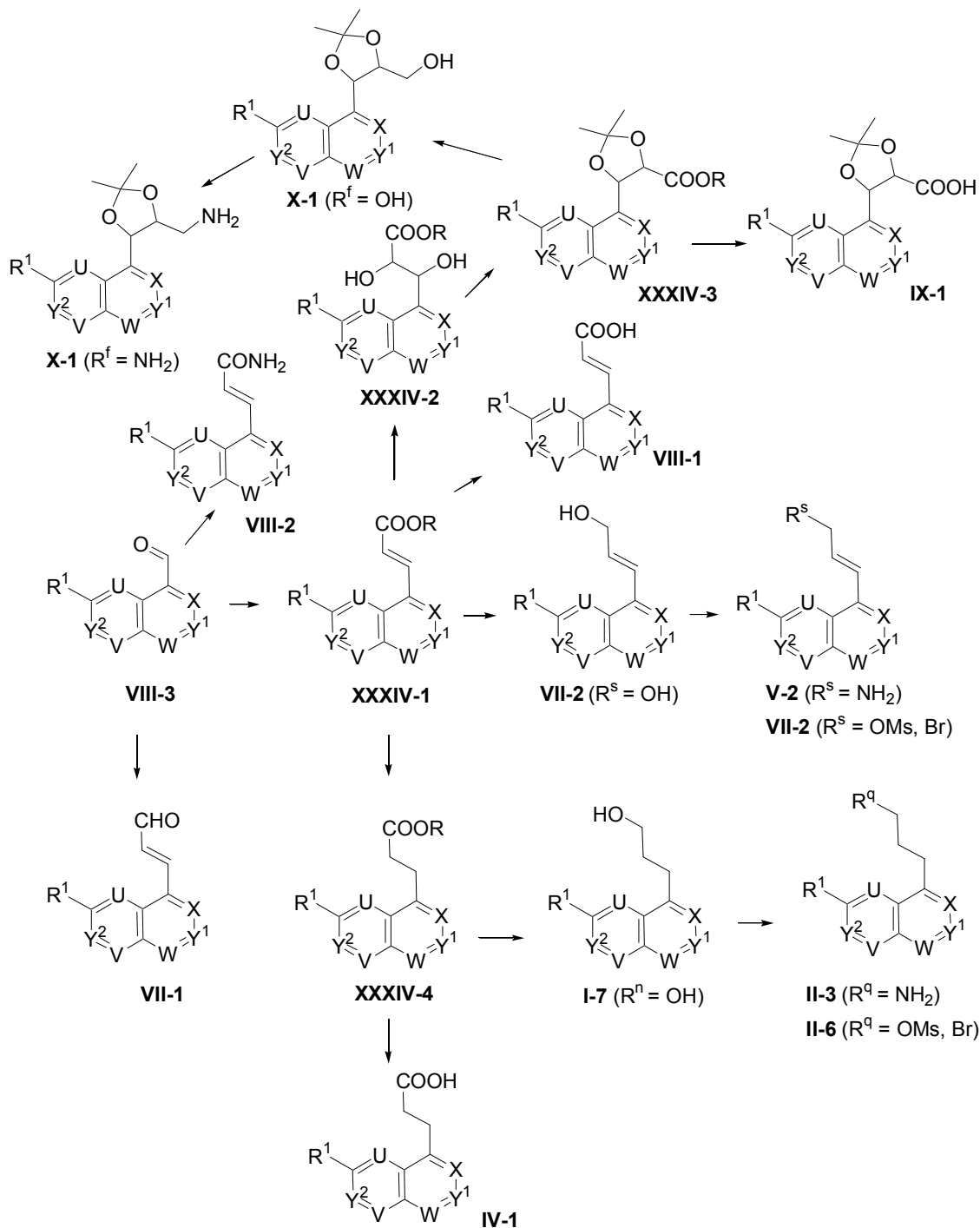
Esquema 33

En el Esquema 33, R^1 , U, V, W, X, Y^1 e Y^2 son como se definen en la fórmula I, PG^{18} es un grupo protector amino tal como Cbz o Boc, PG^{19} es un grupo protector de alcohol tal como TBDMS o TBDPS y R^x es OH, halógeno, MsO, TsO, TfO o N_3 .

Los ácidos de fórmula XI-1 pueden obtenerse (Esquema 33) después de la adición del anión de acetato de *tert*-butilo generado por la acción de una base fuerte tal como *n*-BuLi o LDA entre -80 °C y -40 °C en un disolvente tal como THF, en los aldehídos de fórmula VIII-3, seguido de la escisión del éster. Los compuestos de fórmula XII-8 (R^x = OH) pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula XI-1 después de la transformación de los ácidos en sus ésteres etílicos o metílicos correspondientes, la protección de la función alcohol secundaria (por ejemplo, como un TBDMS éter; véase la técnica de reacción 23) y la reducción en los alcoholes de fórmula XII-8 a través de los aldehídos de fórmula XII-3 (véase el Esquema 33). Los compuestos de fórmula XII-1 se obtienen por una transformación posterior de los compuestos de fórmula XII-8 (R^x = OH) en sus mesilatos y azidas correspondientes (XII-8; R^x = OMs, N_3 respectivamente) seguido de reducción en las aminas correspondientes (técnica de reacción 20). Los compuestos de fórmula XII-3 también pueden obtenerse por oxidación del alcohol correspondiente (XII-8; R^x = OH) (técnica de reacción 18).

Una posible ruta de preparación para los alcoholes de fórmula I-7, los ácidos de fórmula IV-1, los compuestos de fórmula V-2 o VII-2, los aldehídos de fórmula VII-1, los ácidos de fórmula VIII-1, los ésteres insaturados de fórmula VIII-2, los alcoholes o aminas de fórmula X-1, los aldehídos de fórmula XV-2 y las aminas de fórmula XV-3 se

resume en el Esquema 34 a continuación.



Esquema 34

5 En el Esquema 34, R^1 , U , V , W , X , Y^1 e Y^2 son como se definen en la fórmula I, cada uno de R^q y R^s es mesiloxi, trifiloxi, tosiloxi, halógeno tal como bromo o amino y R es alquilo o arilalquilo.

10 Los aldehídos de fórmula VII-1 pueden obtenerse a partir de los aldehídos de fórmula VIII-3 conocidos a través de reacción con el (formilmetileno)trifenilfosforano disponible en el mercado (véase el Esquema 34). Dichos aldehídos de fórmula VIII-3 pueden transformarse usando el mismo tipo de reacción en las amidas insaturadas correspondientes de fórmula VIII-2 o ésteres de fórmula XXXIV-1. Los ésteres insaturados de fórmula XXXIV-1 pueden reducirse en los ésteres saturados de fórmula XXXIV-4 a través de hidrogenación sobre un catalizador de metal noble. Ambos ésteres de las fórmulas XXXIV-1 y XXXIV-4 pueden hidrolizarse en sus ácidos correspondientes de las fórmulas VIII-1 y IV-1 o reducirse en sus alcoholes correspondientes de fórmula VII-3 ($R^s = OH$) y I-7 ($R^n = OH$)

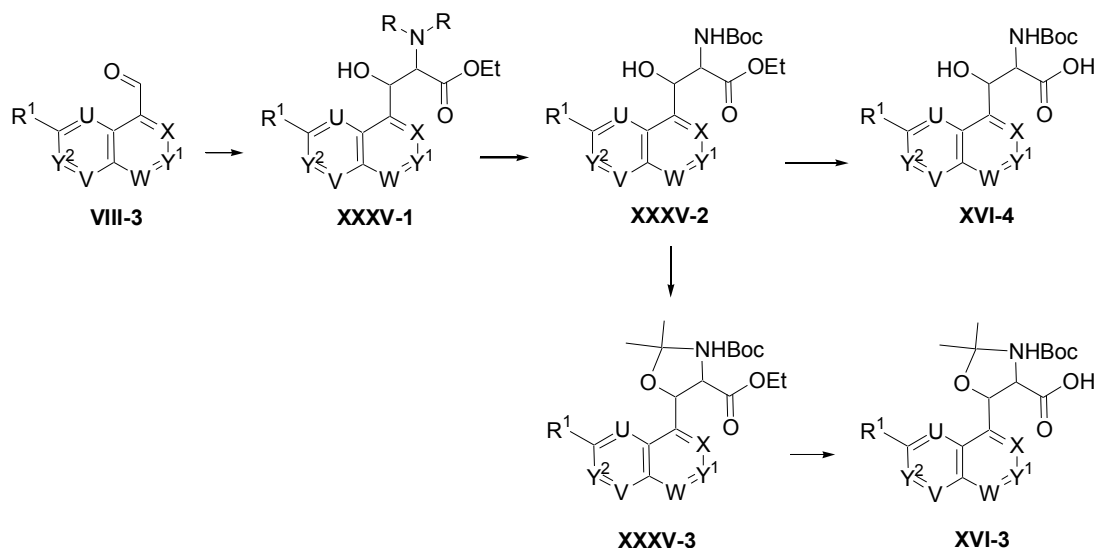
OH) a través de reacción con un reactivo borohidruro tal como NaBH₄. Estos dos alcoholes se transforman adicionalmente de forma secuencial en sus ésteres sulfonato y halogenuros correspondientes de fórmula VII-2 (R^s = OMs, OTs, OTf, halógeno) y II-6 (R^q = OMs, OTs, OTf, halógeno), y finalmente en sus aminas correspondientes de fórmula V-2 (R^s = NH₂) y II-3 (R^q = NH₂) después de la reacción con azida sódica y la reducción con trifetilfosfina/agua.

El éster insaturado de fórmula XXXIV-1 (Esquema 34) puede *cis* dihidroxilarse adicionalmente usando una mezcla ADMIX y el diol resultante de fórmula XXXIV-2 puede protegerse como un acetónido éster de fórmula XXXIV-3. Este éster puede hidrolizarse en el ácido libre correspondiente de fórmula IX-1 o reducirse en el alcohol correspondiente de fórmula X-1 (R^f = OH). Este alcohol puede transformarse adicionalmente en la amina correspondiente de fórmula X-1 (R^f = NH₂) después de la transformación secuencial en un mesilato, halogenuro y azida y la reducción final en una amina como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula XIII-2 (Esquema 13) pueden obtenerse a través de hidrólisis de los ésteres correspondientes, obteniéndose los últimos por reacción de los aldehídos de fórmula VIII-3 con bromoacetato de etilo en condiciones de Darzens seguido de hidrogenólisis de los epóxidos intermedios sobre un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbón.

Los compuestos de fórmula XV-3 pueden obtenerse por reducción de los ésteres de fórmula XXXIII-2 (Esquema 33) con DIBALH. Los compuestos de fórmula XV-2 pueden obtenerse por reducción de los ésteres XXXIII-2 (Esquema 33) en sus alcoholes correspondientes y la transformación adicional en sus mesilatos, sustitución con azida sódica y reducción en las aminas correspondientes usando PPh₃/H₂O.

Una posible ruta de preparación para los compuestos de las fórmulas XVI-3 y XVI-4 se resume en el Esquema 35 a continuación.



Esquema 35

En el Esquema 35, R¹, U, V, W, X, Y¹ e Y² son como se definen en la fórmula I y R representa bencilo.

Los compuestos de fórmula XVI-3 pueden obtenerse (Esquema 35) por hidrólisis de los ésteres de fórmula XXXV-3 que se obtienen por tratamiento de los ésteres hidroxilo de fórmula XXXV-2 con acetona dimetilacetal en presencia de un catalizador de ácido de Lewis tal como eterato de BF₃. Los compuestos de fórmula XVI-4 pueden obtenerse haciendo reaccionar el anión generado por la reacción de una base orgánica fuerte tal como DBU o *n*-BuLi en *N,N*-dibencilglicina etil éster, en los aldehídos de fórmula VIII-3, seguido de la eliminación de los grupos protectores bencilo por hidrogenólisis, reprotención como carbamato Boc e hidrólisis básica del grupo de éster etílico.

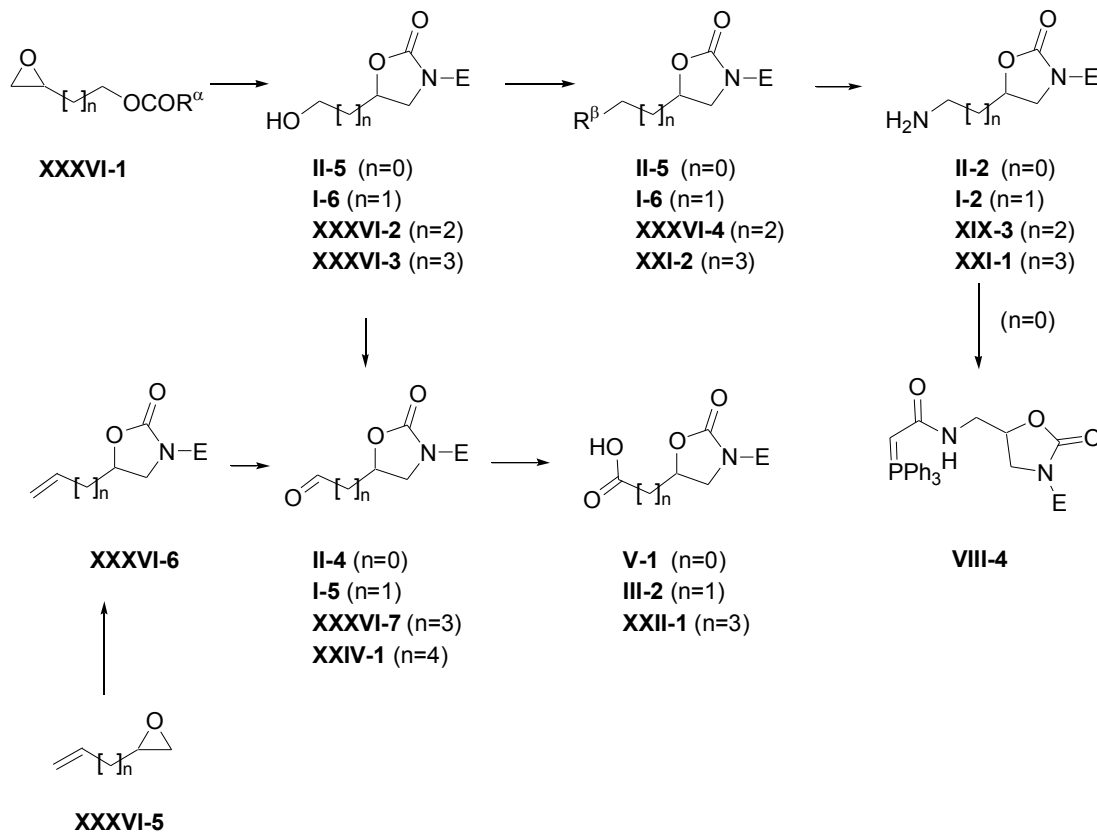
Los compuestos de fórmula XVII-2 pueden obtenerse haciendo reaccionar los halogenuros de fórmula XVII-3 con etilendiamina.

Los compuestos de fórmula XVIII-3 se obtienen por hidrólisis de los compuestos de fórmula XXXII-2 (Esquema 33), obteniéndose los últimos por reacción de los aldehídos de fórmula VIII-3 con el éster metílico del ácido benciloxicarbonilamino(dimetoxifosforil)acético disponible en el mercado en una reacción de tipo Wittig Horner seguido de hidrogenación secuencial sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C y reinstalación de un grupo protector amina.

Los compuestos de fórmula XXVI-1 (Esquema 26) pueden obtenerse por reducción de los ésteres de fórmula XXXV-

3 (Esquema 35) con DIBAH.

Además, los derivados amina de fórmula I-2, II-2, XIX-3 o XXI-1 pueden obtenerse mediante una de las maneras resumidas en el Esquema 36 a continuación.

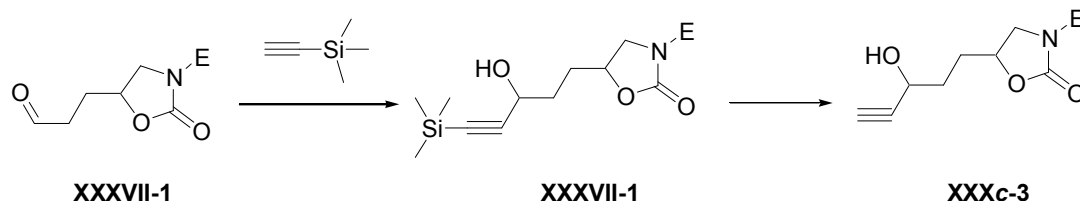


Esquema 36

En el Esquema 36, E es como se define en la fórmula I, R^α es alquilo o arilalquilo, R^β es mesiloxi, trifiloxi, tosiloxi o halógeno tal como bromo y n es un número entero de 0 a 4.

Por lo tanto, los derivados amina de fórmula I-2, II-2, XIX-3 o XXI-1 pueden obtenerse (Esquema 36) a partir de los derivados epoxi correspondientes de fórmula XXXVI-1 (que están disponibles en el mercado (n = 0) o prepararse de acuerdo con los documentos WO 2004/106493 (n = 1), WO 98/33786 (n = 2) o WO 2006/032882 (n = 3)). Los derivados epoxi pueden hacerse reaccionar con el anión de los carbamatos de fórmula V (técnica de reacción 2). Después, los alcoholes resultantes de fórmula I-6, II-5, XXXVI-2 o XXXVI-3 pueden transformarse secuencialmente en sus sulfonatos, halogenuros, azidas correspondientes y reducirse finalmente para dar las aminas de fórmula I-2, II-2, XIX-3 o XXI-1.

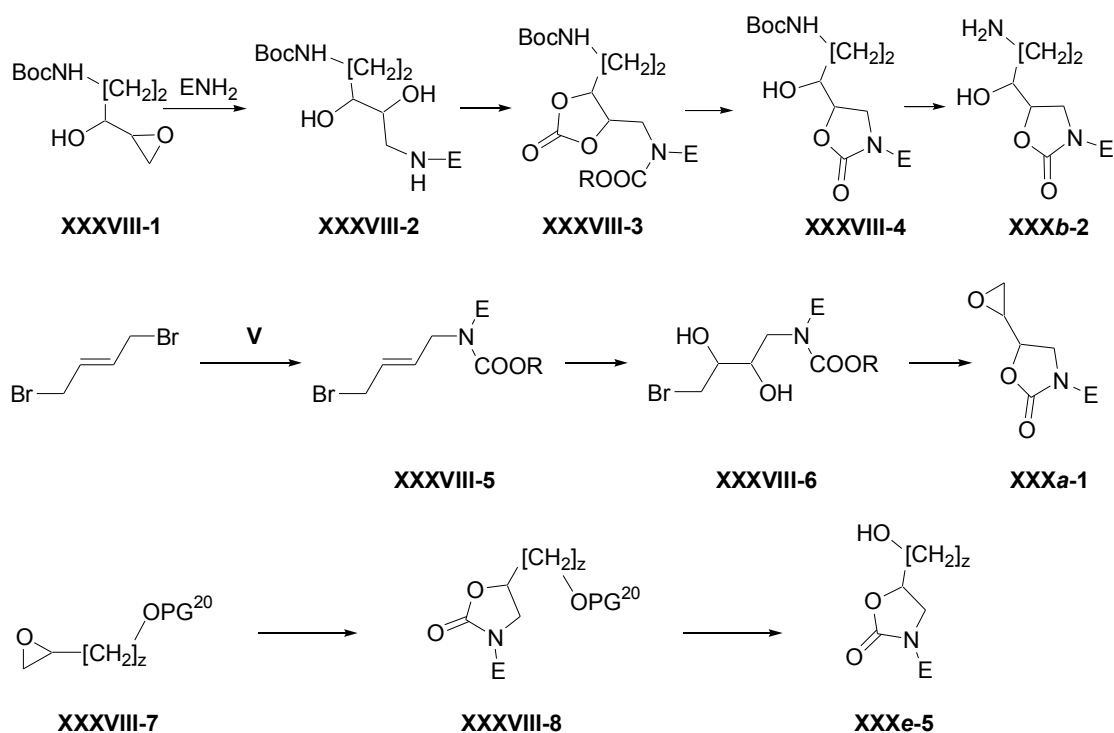
Los compuestos de fórmula XXXc-3 pueden obtenerse como se resume en el Esquema 37 a continuación.



Esquema 37

Por lo tanto, los compuestos de fórmula XXXc-3 pueden obtenerse (Esquema 37) por reacción de los aldehídos de fórmula XXXVII-1 con el anión generado a partir de trimetilsililacetileno. Después, los derivados sililo intermedios de fórmula XXXVII-2 pueden convertirse en los compuestos de fórmula XXXc-3 por tratamiento con K₂CO₃ en MeOH.

Una posible ruta de preparación para los compuestos de las fórmulas XXXa-1, XXXb-2 y XXXc-5 se resume en el Esquema 38 a continuación.



Esquema 38

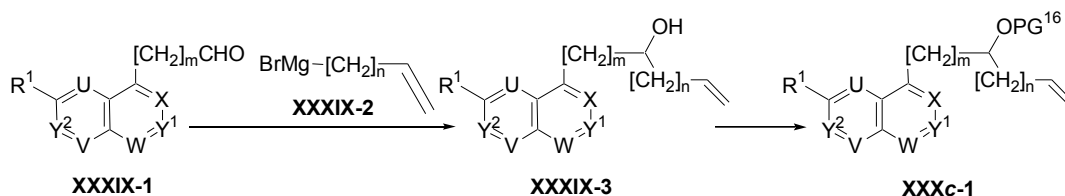
En el Esquema 38, R representa alquilo o bencilo, z es el número entero 3 o 4 y PG²⁰ es un grupo protector de alcohol tal como TBDMS o TBDPS.

- 5 Los epóxidos de fórmula XXXVIII-1 pueden hacerse reaccionar con las aminas de fórmula ENH₂ y después los dioles resultantes de fórmula XXXVIII-2 pueden transformarse en carbonatos cíclicos por reacción con CDI. Después, su función amina puede desprotegerse como un carbamato usando la técnica de reacción 1. Los carbonatos resultantes de fórmula XXVIII-3 pueden tratarse con una base tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como MeOH, proporcionando las oxazolidinonas correspondientes de fórmula XXVIII-4. La eliminación del grupo protector Boc usando la técnica de reacción 3 da las aminas de fórmula XXXb-2.

- 10 Los compuestos de fórmula XXXa-1 pueden obtenerse partiendo de (*E*)-1,4-dibromobut-2-eno. El último puede hacerse reaccionar con los aniones generados a partir de los carbamatos de fórmula V como se ha descrito en la sección b) anterior. Los intermedios resultantes de fórmula XXXVIII-5 pueden *cis*-hidroxilarse usando la técnica de reacción 14. Después, los dioles de fórmula XXXVIII-6 pueden tratarse con NaOMe, proporcionando los epóxidos de fórmula XXXa-1.

- 15 Los compuestos de fórmula XXXe-5 pueden prepararse partiendo de los epóxidos de fórmula XXXVIII-7 (preparados de acuerdo con Angew. Chem. Int. Ed. (2007), 46(31), 5896-5900). Los últimos pueden hacerse reaccionar con el anión generado a partir de los carbamatos de fórmula V como se ha descrito en la sección b) anterior. Después, el grupo protector en los intermedios de fórmula XXXVIII-8 puede eliminarse usando la técnica de reacción 17.

- 20 Los compuestos de fórmula XXXc-1 pueden obtenerse como se resume en el Esquema 39 a continuación.

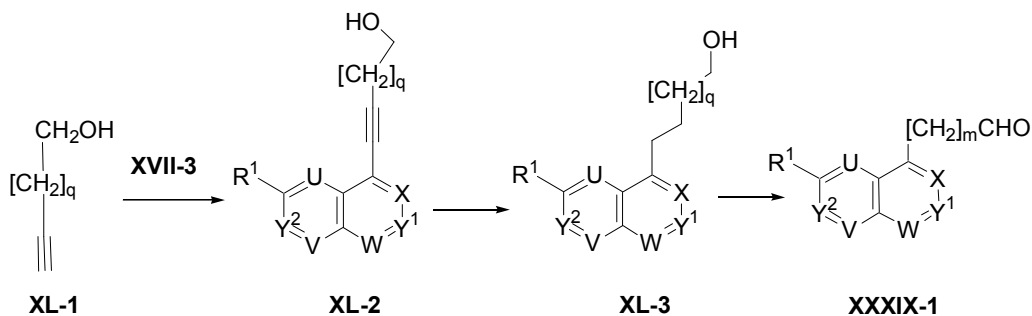


Esquema 39

En el Esquema 39, PG¹⁶ es un grupo protector de alcohol tal como TBDMS o TBDPS, m representa un número entero entre 1 y 4 y n representa un número entero entre 0 y 3, y m y n son tal como m + n = 4.

- 25 Los aldehídos de fórmula XXXIX-1 se hicieron reaccionar con los reactivos de Grignard de fórmula XXXIX-2 en un disolvente anhidro tal como éter y los alcoholes resultantes de fórmula XXXIX-3 se protegieron usando la técnica de reacción 23.

Los aldehídos de fórmula XXXIX-1, en la que m es 0, 2 y 3 se han descrito anteriormente respectivamente como compuestos de las fórmulas VIII-3, II-1 y XXXb-1. Los aldehídos de fórmula XXXIX-1, en la que m es 3 o 4, pueden prepararse como se describe en el Esquema 40.



5

Esquema 40

En el Esquema 40, q representa 1, 2 o 3 y m representa 3 o 4.

Los derivados de bromo de fórmula XVII-3 pueden hacerse reaccionar (Esquema 40) con los derivados alcohol acetilénico de fórmula XL-1 en condiciones de Sonogashira (como se describe en Chem. Rev. (2007); 107(3) 874-922) y los intermedios resultantes de fórmula XL-2 pueden hidrogenarse sobre un catalizador de metal noble. El alcohol resultante de fórmula XL-3 puede oxidarse usando la técnica de reacción 18 para dar los compuestos de fórmula XXXIX-1.

10

Los compuestos de fórmula XXXc-5 pueden obtenerse por olefinación de Wittig del homólogo del aldehído de fórmula XXXIX-1 (en la que m será 5; obtenible de forma análoga a la ruta del Esquema 40) con metileno-trifenilfosforano siguiendo la técnica de reacción 12.

15

Los compuestos de fórmula IV-3 en la que PG¹ es bencilo se obtienen por aminación reductora de la amina de fórmula II-2 con benzaldehído seguido de acetilación con ácido acético anhídrido o cloruro de acetilo.

Los compuestos de fórmula VIII-4 se obtienen a partir de los compuestos de fórmula II-2 después de la reacción posterior con cloruro de bromoacetilo y trifenilfosfina seguido de la liberación del fosforano con una base inorgánica tal como K₂CO₃.

20

Las acrilamidas de fórmula VIII-5 se obtienen por reacción de acrílico ácido con las aminas de fórmula II-2 (técnica de reacción 9).

Las amidas de fórmula XX-1 se obtienen por reacción de una forma activada de los ácidos de fórmula V-1 con la *tert*-butoxicarbonil-1,2-etanodiamina disponible en el mercado con los ácidos carboxílicos V-1 (técnica de reacción 9) seguido de la eliminación del grupo protector Boc.

25

Los compuestos de fórmula XVII-1 se obtienen por aminación reductora de la mono-Boc-etilendiamina disponible en el mercado con los aldehídos de fórmula II-4 seguido de la eliminación del grupo protector Boc.

Los fosforanos de fórmula XXVI-4 se obtienen por reacción de los bromuros de fórmula 1-6 (R^b=Br) con PPh₃ seguido de tratamiento con una base tal como NaOH.

30

Los compuestos de fórmula XXX-1 se obtienen por hidroestannación de los compuestos acetilénicos correspondientes, obteniéndose los últimos a partir de los aldehídos XXXVI-7 y tetraclorometano en presencia de PPh₃ seguido de tratamiento con *n*-BuLi (protocolo de Corey Fuchs; Tetrahedron Letters (1972), 3769).

Los derivados de vinilo de fórmula I-1 pueden prepararse como se describe en los documentos WO 2006/002047, WO 02/08224, WO 2006/021448, WO 2004/058144 o WO 2004/02490.

35

Los aldehídos de fórmula VIII-3 pueden prepararse como se describe en los documentos WO 2006/021448, WO 2006/046552, WO 2006/032466 o WO 01/00615.

Los compuestos de fórmula VIII-6 en la que L¹ es OTf pueden prepararse como se describe en los documentos WO 00/40554, WO 02/08224, WO 2004/002490 o WO2004/02992.

Los compuestos de fórmula XVII-3 pueden prepararse como se describe en los documentos WO 03/087098, WO 2006/105289, WO 2006/002047, WO 2006/021448 o WO 2004/058144.

40

Los aldehídos de fórmula XIX-4 pueden prepararse por oxidación de los aldehídos correspondientes de fórmula VIII-3.

Los derivados amina de fórmula XXI-3 pueden obtenerse como se describe en el documento WO 2006/046552, J. Am. Chem. Soc. (1949), 1901-1905, J. Am. Chem. Soc. (1946), 1553-1556, los documentos WO 99/58533, WO 96/33195 o WO 02/08224.

5 Los epóxidos de fórmula XXV-1 pueden obtenerse como se describe en los documentos WO 00/78748, WO 2006/021448, WO 2004/002490, WO 2006/046552, WO 2006/021448 o WO 2006/046552.

Además, el alcohol de fórmula XXXe-1 puede prepararse de acuerdo con J. Org. Chem. (1989), 54(21), 5153-61.

Las realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes Ejemplos, que sirven para ilustrar la invención en más detalle sin limitar su alcance de ningún modo.

Ejemplos

10 Procedimientos generales

Procedimiento A: Apertura de epóxido:

Una solución de epóxido (1 mmol) y anilina (1 mmol) en EtOH/H₂O (9:1, 1 ml) se calienta a 80 °C durante 12 h. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre SiO₂.

Procedimiento B: Formación de oxazolidinona con CDI:

15 Una solución de amino alcohol (1 mmol) y CDI (1-2 equiv.) en THF (2 ml) se calienta a 50 °C hasta la finalización de la reacción. La mezcla se reparte entre AE (20 ml) y agua (20 ml), la fase orgánica se lava con salmuera (20 ml), se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

Procedimiento C: Protección Cbz de anilinas:

20 Una mezcla de anilina (1 mmol), NaHCO₃ ac. sat. (2 ml) y acetona (2 ml) se trata gota a gota con Cbz-Cl (1.05 equiv.). Después de la finalización del desprendimiento de CO₂, la mezcla se reparte entre AE y bicarbonato ac., la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

Procedimiento D: Oxazolidinonas:

25 Una solución de clorhidrina (0,5 mmol) y anilina Cbz-protégida (0,5 mmol, preparada de acuerdo con el Procedimiento C) en DMF (2 ml) se trata con *t*-BuOLi (0,68 ml de una solución 2,2 M en THF, 3 equiv.). La mezcla se agita a ta hasta la finalización de la reacción, se diluye con AE y se lava con agua. La fase orgánica se concentra. La purificación por cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) da la oxazolidinona correspondiente.

Procedimiento E: Desprotección Boc:

30 La amina Boc-protégida (1 mmol) se disuelve en DCM (5 ml) y se trata con TFA (2 ml). La mezcla se agita a ta durante 1 h, se concentra al vacío y se recoge en DCM/NH₄OH. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

Procedimiento F: Saponificación del éster:

Se añade LiOH monohidrato (1,5 equiv.) a una solución de éster (1 mmol) en THF/MeOH/agua (2:2:1, 3 ml). La mezcla se agita a ta hasta la finalización de la reacción. El pH de la mezcla se ajusta a 3 y el producto se aísla por filtración o por extracción con AE.

35 Procedimiento G: Acoplamiento de Heck:

Una solución de haluro aromático (1 mmol) y éster acrílico o amida (1 equiv.; en el caso de acrilato de etilo, se usa un exceso de 5 veces) en DMF (3 ml) se degasificó y se trató con TEA (3 equiv.), Pd(OAc)₂ (0,033 equiv.) y P(*o*-Tol)₃ (0,1 equiv.). La mezcla se calentó a 100 °C hasta la finalización de la reacción. El producto se aisló después de un tratamiento acuoso.

40 Procedimiento H: Acoplamiento amida usando anhídrido propilfosfónico:

Una solución de ácido (1 mmol) y amina (1 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se trata secuencialmente con TEA (3 equiv.) y una solución al 50 % de anhídrido propilfosfónico en AE (1,05 equiv.). La mezcla se agita a ta hasta la finalización de la reacción. El producto se aísla después de un tratamiento acuoso (AE/agua).

Procedimiento I: Acoplamiento amida usando HOBt/EDC:

45 Se añade EDC (1,1 equiv.) a una solución de ácido (1 equiv.), amina (1 equiv.), DIPEA (2 equiv.) y HOBt (1,1 equiv.) en DMF (15 ml/mmol) a ta. La mezcla se agita hasta una conversión completa. El tratamiento acuoso (AE/agua) seguido de cristalización produjo el producto de acoplamiento.

Procedimiento J: Aminación reductora I:

Una solución de la amina (1 mmol) y el aldehído o la cetona (1 mmol) en 1:1 de 1,2-DCE/MeOH (10 ml) se agita a ta durante una noche. Se añade NaBH₄ (2-5 equiv.) y la reacción se deja continuar durante otra hora. La reacción se diluye con DCM y NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

5 Procedimiento K: Aminación reductora II:

Una solución de la amina (1 mmol) y el aldehído o la cetona (1 mmol) en 1:1 de DCE/MeOH (10 ml) se trata con NaBH(OAc)₃ (2 equiv.). La mezcla se agita a ta hasta una conversión completa. La reacción se diluye con DCM y NH₄OH ac. La fase org. se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra.

Procedimiento L: Dihidroxilación asimétrica (Sharpless, AD-mix β):

- 10 A una solución de la olefina (1 equiv.) en *t*-BuOH (4 ml/mmol) y agua (4 ml/mmol) se le añaden secuencialmente metanosulfonamida (1,1 equiv.), K₂CO₃ (3 equiv.), K₃Fe(CN)₃ (3 equiv.), (DHQD)₂PHAL (0,002 equiv.) y K₂OsO₄(0,001 equiv.). La mezcla se agita vigorosamente a ta hasta una conversión completa. Después, la reacción se interrumpe mediante la adición en porciones cuidadosa de bisulfito sódico (1 g/mmol) y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con AE y las fases org. combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran.

15 NB: los ejemplos marcados con * no forman parte de la invención.

Ejemplo 1*: (E)-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:*1.i. (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona:*

- 20 Una solución de éster bencílico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (3,0 g, 10,5 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento C) en THF (60 ml) se enfrió a -78 °C antes de la adición gota a gota de *n*-BuLi (5,1 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se calentó a -15 °C. A esta temperatura se añadió gota a gota butirato de (*R*)-glicidilo (1,98 g, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió Cs₂CO₃ (punta de una espátula) y la mezcla se calentó a 40 °C hasta una conversión completa. La mezcla se diluyó con AE y se lavó con una solución sat. de NH₄Cl y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (2:1 de Hex/AE, 1:1) dio el intermedio deseado en forma de un sólido de color beige (1,09 g, rendimiento del 41 %).

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

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

- Una solución del intermedio 1.i (1 g, 4 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron DIPEA (0,62 g, 1,2 equiv.) y MsCl (0,502 g, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el mesilato del título en forma de un sólido incoloro (1,26 g, rendimiento del 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 EM (IEN, m/z): 329,8 [M+H⁺].

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

- Una solución del intermedio 1.ii (1,26 g, 3,8 mmol) en DMF (20 ml) se trató con NaN₃ (0,3 g, 1,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió y se repartió entre éter y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando la azida deseada en forma de un sólido incoloro (0,95 g, rendimiento del 90 %).

40 EM (IEN, m/z): 277,1 [M+H⁺].

1.iv. (S)-S-aminometil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

- 45 Una solución del intermedio 1.iii (0,95 g, 3,4 mmol) en EtOH/THF (1:1, 40 ml) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ (0,18 g, 0,1 equiv.) en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, dando la amina deseada en forma de un sólido incoloro (0,62 g, rendimiento del 72 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 6,5, 8,8 Hz, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 251,0 [M+H⁺].

1.v. *Éster etílico del ácido (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrílico:*

Se añadió trietilfosonoacetato (7,3 g, 32,6 mmol) a una suspensión de una dispersión en NaH (1,4 g, 32,5 mmol, 55 % en parafina) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min antes de la adición gota a gota de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (4,0 g, 21,3 mmol; preparado como en el documento WO 2006/032466) en THF. La mezcla se agitó a ta durante 5 h, se diluyó con agua y AE. Las fases se separaron, y la fase ac. se extrajo con AE (2 veces, 50 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE), dando el alqueno deseado en forma de un sólido incoloro (3,0 g, rendimiento del 56 %).

EM (IEN, m/z): 258,9 [M+H⁺].

10 1.vi. *Ácido (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrílico:*

El intermedio 1.v (0,75 g, 2,9 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento F, dando el ácido deseado en forma de un sólido incoloro (0,56 g, rendimiento del 85 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 12,8 (a, 1H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H).

15 EM (IEN, m/z): 231,2 [M+H⁺].

1.vii. *(E)-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:*

Los intermedios 1.vi (0,57 g, 2,5 mmol) y 1.iv (0,62 g, 2,5 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento H. Después del tratamiento, el residuo se cristalizó en éter/MeOH (9:1), se filtró y se secó a AV, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,66 g, rendimiento del 57 %).

20 EM (IEN, m/z): 462,9 [M+H⁺].

Ejemplo 2*: *(E)-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acrilamida:*

2.i. *Éster etílico del ácido (E)-3-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acrílico:*

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-bromo-6-metoxi-quinolina (1,73 g, 7,2 mmol; preparada como en el documento WO 03/087098) y acrilato de etilo (5 equiv.) de acuerdo con el procedimiento G. El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (2:1 de Hex/AE) en forma de un sólido incoloro (1,6 g, rendimiento del 87 %).

30 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,76 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 6,89 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

2.ii. *Ácido (E)-3-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acrílico:*

El intermedio 2.i (1,63 g, 6,3 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento F, dando el ácido deseado en forma de un sólido de color amarillento (1,33 g, rendimiento del 92 %).

EM (IEN, m/z): 230,1 [M+H⁺].

35 2.iii. *(E)-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-quinolin-4-il)-acrilamida:*

Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 2.ii (0,31 g, 1,35 mmol) y el intermedio 1.iv (0,34 g, 1,25 mmol). El producto se aisló después de la cristalización en éter/MeOH (9:1) y se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,29 g, rendimiento del 46 %).

40 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,80-8,70 (m, 2H), 8,15 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95-6,80 (m, 3H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,30-4,00 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (dd, J = 6,4, 9,1 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 462,1 [M+H⁺].

Ejemplo 3: *(E)-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:*

45 3.i. *(R)-5-aminometil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:*

Esta amina se preparó partiendo de éster bencílico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (5,0 g, 17,5 mmol) y butirato de (S)-glicidilo (3,02 g, 1,1 equiv.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapas 1.i a 1.iv.

La amina del título se aisló en forma de un sólido de color beige (0,66 g).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 6,5, 8,8 Hz, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 251,0 [M+H⁺].

5 **3.ii. (E)-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 3.i (0,35 g, 1,4 mmol) y el intermedio 1.vi (0,33 g, 1,14 mmol). El producto se aisló después de la cristalización en éter/MeOH (9:1) y se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,2 g, rendimiento del 31 %).

EM (IEN, m/z): 462,8 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 4: (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:**

4.i. *Éster terc-butílico del ácido (R)-3-cloro-2-hidroxi-propil-carbámico:*

Este intermedio (25,6 g, rendimiento del 45 %) se preparó de acuerdo con la bibliografía (Org. Process Research and Development (2003), 7, 533-546) partiendo de (R)-epiclorhidrina (25 g, 270 mmol).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,95 (a, 1H), 4,00-3,80 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

4.ii. *Éster terc-butílico del ácido (R)-1-oxiranilmetil-carbámico:*

20 Se añadió NaOMe (1,9 g, 34,9 mmol) a una solución del intermedio 4.i (3,66 g, 17,4 mmol) en MeOH. La mezcla se agitó a ta durante 6 h, se concentró al vacío y se repartió entre agua y éter. La fase org. se lavó con una solución sat. de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el epóxido del título en forma de un aceite incoloro (1,38 g, rendimiento del 45 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 4,71 (a, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 1,42 (s, 9H).

4.iii. *Éster terc-butílico del ácido [(S)-2-hidroxi-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)propil]-carbámico:*

25 Este amino alcohol se sintetiza de acuerdo con el procedimiento A partiendo del intermedio 4.ii (0,78 g, 4,5 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (0,68 g, 4,5 mmol). El compuesto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (2:1 de Hex/AE, 1:1, 1:2) en forma de una espuma de color beige (1,08 g, rendimiento del 68 %).

EM (IEN, m/z): 354,2 [M+H⁺].

4.iv. *Éster terc-butílico del ácido [(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico:*

30 Una solución del intermedio 4.iii. (1,5 g, 4,2 mmol) y CDI (0,78 g, 1,1 equiv.) en THF se agitó a ta durante 3 h. Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Se añadió 1 equiv. de NaH y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, se repartió entre AE y agua, la fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (1:2 de hex/AE) dio la oxazolidinona del título (0,68 g, rendimiento del 38 %) en forma de una espuma rosa.

35 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,56 (s, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,5,2,3 Hz, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1 H), 3,40 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 1,34 (s, 9 H).

EM (IEN, m/z): 278,2 [M-H⁺].

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

40 El grupo Boc del intermedio 4.iv (0,6 g, 1,58 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. La amina del título se aisló en forma de una espuma de color beige (0,37 g, rendimiento del 85 %).

EM (IEN, m/z): 280,2 [M+H⁺].

4.vi. *(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:*

45 Este compuesto se obtiene partiendo del intermedio 4.v (0,2 g, 0,72 mmol) y el intermedio 1.vi. (0,164 g, 0,72 mmol) y usando el procedimiento H. El producto se aisló después de la cristalización en éter/MeOH (9:1) y se obtuvo en forma de un sólido incoloro (0,167 g, rendimiento del 47 %).

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,54 (s, 1 H), 8,80 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,84 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,05-7,25 (m, 5H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,40 (s, 2H).

Ejemplo 5: (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acrilamida:

5 *5.i. Ácido (E)-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acrílico:*

El ácido del título se obtuvo partiendo de 3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído (4 g, 21,2 mmol; preparado como en el documento WO 2006/021448) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapas 1.v a 1.vi. Se aisló en forma de un sólido de color beige (2,9 g).

10 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 12,49 (s, 1 H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H).

5.ii. (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acrilamida:

Siguiendo el procedimiento general I y partiendo del intermedio 5.i (0,082 g, 0,36 mmol) y el intermedio 3.i (0,1 g, 0,36 mmol), el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color beige (0,058 g, rendimiento del 51 %).

15 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,65 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,36 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 8H), 3,73 (m, 1H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 463,2 [M+H⁺].

Ejemplo 6: (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-acrilamida:

20 *6.i. Ácido (E)-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-acrílico:*

El intermedio deseado se sintetizó a partir de 5-bromo-3-metoxi-quinolina (5,0 g, 21 mmol; preparada como en el documento DE 10316081) y acrilato de etilo (5 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general G. La hidrólisis se realizó de acuerdo con el procedimiento F. El producto se aisló en forma de un sólido incoloro (0,83 g).

25 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,84 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,62 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

6.ii. (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-acrilamida:

El compuesto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 6.i (0,092 g, 0,4 mmol) y el intermedio 3.i (0,1 g, 0,4 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE) y se obtuvo en forma de un sólido incoloro (0,038 g, rendimiento del 21 %).

30 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,68 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,17 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 4,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 462,1 [M+H⁺].

Ejemplo 7: (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-etil-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:

35

7.i. (R)-3-(3,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-etilaminometil-oxazolidin-2-ona: El Intermedio 3.i (0,25 g, 1 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento J con acetaldehído. El intermedio diana se obtuvo después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un aceite incoloro (0,17 g, rendimiento del 62 %).

40 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 4,00 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,56 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

7.ii. (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-etil-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:

45 El compuesto del título se obtiene de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 7.i (0,085 g, 0,3 mmol) y el intermedio 1.vi (0,07 g, 0,3 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) y se obtuvo en forma de una espuma incolora (0,095 g, rendimiento del 63 %).

EM (IEN, m/z): 490,9 [M+H⁺].

Ejemplo 8*: *(E)-N-bencil-N-[(RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:*

8.i. *(R)-5-(bencilamino-metil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:*

5 El intermedio 3.i (0,25 g, 1 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento J con benzaldehído. El intermedio diana se obtuvo después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un aceite incoloro (0,33 g, rendimiento del 97 %)

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,26 (m, 5H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,00 (m, 1H), 3,73 (m, 3H), 2,75 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,38 (s, 1H).

10 8.ii. *(E)-N-bencil-N-[(RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:*

Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 8.i anterior (0,1 g, 0,3 mmol) y el intermedio 1.vi (0,07 g, 0,3 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE) y se obtuvo en forma de una espuma incolora (0,071 g, rendimiento del 43 %).

EM (IEN, m/z): 553,3 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 9:** *(E)-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:*

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 5.i (0,07 g, 0,3 mmol) y el intermedio 4.v (0,085 g, 0,3 mmol). El producto se aisló después de la cristalización en éter/MeOH (0,088 g, rendimiento del 59 %).

20 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,36 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 3,76 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H).

Ejemplo 10: *(E)-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:*

25 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 6.i (0,07 g, 0,3 mmol) y el intermedio 4.v (0,085 g, 0,3 mmol). El producto se aisló después de la cristalización en éter/MeOH (0,05 g, rendimiento del 33 %).

30 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,55 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,17 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,77 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,60 (s, 2H).

Ejemplo 11: *(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:*

11.i. *Éster terc-butílico del ácido ((R)-3-cloro-2-hidroxi-propil)-metil-carbámico:*

35 Se añadió una solución 2 M de metilamina en THF (32 ml, 65 mmol) a una solución de (R)-epiclorhidrina (5 g, 54 mmol) en EtOH (15 ml). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 40 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en AE (100 ml) y se añadieron Boc₂O (14,1 g, 65 mmol) y TEA (9 ml, 65 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con AE (100 ml), se lavó con HCl 1 M (100 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de Hept/AE, 2:1), dando la clorhidrina deseada (3,44 g, rendimiento del 28 %) en forma de un líquido incoloro.

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,15 (a, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

11.ii. *Éster terc-butílico del ácido metil-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico:*

45 Partiendo del intermedio 11.i (0,448 g, 2 mmol) y éster bencilico del ácido (3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-carbámico (0,629 g, 2 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento C), la oxazolidinona del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general D y se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE, AE) en forma de una espuma de color amarillento (0,35 g, rendimiento del 45 %).

EM (IEN, m/z): 394,1 [M+H⁺].

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

El grupo Boc del intermedio 11.ii (0,35 g, 0,89 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. La amina del título se aisló en forma de una espuma de color beige (0,24 g, rendimiento del 92 %).

EM (IEN, m/z): 294,2 [M+H⁺].

5 11.iv. *(E)*-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-*N*-metil-*N*-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 11.iii (0,12 g, 0,4 mmol) y el intermedio 1.vi (0,094 g, 0,4 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂(9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) seguido de cristalización en éter/MeOH (0,084 g, rendimiento del 41 %).

EM (IEN, m/z): 506,2 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 12:** *(E)*-*N*-[(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:

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

15 El intermedio amina (0,8 g, sólido de color amarillento) se obtuvo partiendo de éster bencílico del ácido (3-fluoro-4-metil-fenil)-carbámico (1,3 g, 5 mmol) y el intermedio 4.i (1,57 g, 7,5 mmol) siguiendo secuencialmente los procedimientos C, D y E.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,32 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,01 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,24 (d, J = 1,8 Hz, 4H).

12.ii. (*E*)-*N*-[(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:

20 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 12.i (0,091 g, 0,4 mmol) y el intermedio 1.vi (0,094 g, 0,4 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂(9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido de color amarillento (0,099 g, rendimiento del 55 %).

EM (IEN, m/z): 437,1 [M+H⁺].

Ejemplo 13: *(E)*-*N*-[(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-*N*-metil-acrilamida:

25 13.i. (*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metilaminometil-oxazolidin-2-ona:

Esta amina (0,85 g, sólido de color amarillento) se obtuvo partiendo de éster bencílico del ácido (3-fluoro-4-metil-fenil)-carbámico (1,3 g, 5 mmol) y el intermedio 11.i (1,1 g, 5 mmol) siguiendo secuencialmente los procedimientos C, D y E.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,36 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 4,01 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,23 (d, J = 1,8 Hz, 2 H).

13.ii. (*E*)-*N*-[(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-*N*-metil-acrilamida:

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 13.i (0,097 g, 0,4 mmol) y el intermedio 1.vi (0,094 g, 0,4 mmol). El producto se aisló después de la cristalización en éter/MeOH en forma de un sólido incoloro (0,133 g, rendimiento del 72 %).

35 EM (IEN, m/z): 451,2 [M+H⁺].

Ejemplo 14: *(E)*-*N*-[(*R*)-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-*N*-metil-acrilamida:

14.i. (*R*)-3-(4-etil-fenil)-5-metilaminometil-oxazolidin-2-ona:

40 Esta amina (0,32 g, sólido de color parduzco) se obtuvo partiendo de éster bencílico del ácido (4-etil-fenil)-carbámico (0,383 g, 1,5 mmol) y el intermedio 11.i (0,336 g, 1,5 mmol) siguiendo secuencialmente los procedimientos C, D y E.

EM (IEN, m/z): 235,2 [M+H⁺].

14.ii. (*E*)-*N*-[(*R*)-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-*N*-metil-acrilamida:

45 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I partiendo del intermedio 14.i (0,1 g, 0,43 mmol) y el intermedio 1.vi (0,098 g, 0,43 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de un aceite amarillento (0,056 g, rendimiento del 29 %).

EM (IEN, m/z): 447,0 [M+H⁺].

Ejemplo 15: *(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:*

15.i. *(R)-5-metilaminometil-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona:*

- 5 Esta amina (0,27 g, sólido de color amarillento) se obtuvo partiendo de éster bencílico del ácido (4-propil-fenil)-carbámico (0,404 g, 1,5 mmol) y el intermedio 11.i. (0,336 g, 1,5 mmol) siguiendo secuencialmente los procedimientos C, D y E.

EM (IEN, m/z): 249,3 [M+H⁺].

15-ii. *(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:*

- 10 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I partiendo del intermedio 15.i (0,1 g, 0,4 mmol) y el intermedio 1.vi (0,093 g, 0,4 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de un aceite amarillento (0,056 g, rendimiento del 29 %).

- 15 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,79 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 4,97 (m, 1H), 4,12 (m, 5H), 3,85 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 2,55 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,59 (m, 4H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 461,2 [M+H⁺].

Ejemplo 16: *(E)-3-(2-ciano-quinolin-8-il)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:*

16.i. *N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:*

- 20 Una solución del intermedio 3.i (1,0 g, 4 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió TEA (0,44 g, 1,1 equiv.). Después, se añadió gota a gota una solución de cloruro de acrilóilo (0,361 g, 1 equiv.) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante una noche. La solución transparente se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con HCl 0,1 M (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH +NH₄OH al 1 %) dio la acrilamida deseada (1,03 g, rendimiento del 85 %) en forma de una espuma incolora.

- 25 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,45 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,60 (dd, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 4,05 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 305,3 [M+H⁺].

16.ii. *(E)-3-(2-ciano-quinolin-8-il)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:*

- 30 El producto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento G partiendo del intermedio 16.i (0,2 g, 0,66 mmol) y 2-ciano-quinolin-8-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,2 g, 0,66 mmol, preparado como en el documento WO 2004/002992). El producto se aisló en forma de un sólido de color parduzco (0,12 g, rendimiento del 40 %) después de la cristalización en AE.

- 35 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,65 (m, 1H), 8:52 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 4,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 457,3 [M+H⁺].

Ejemplo 17: *(E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-fluoro-quinolin-4-il)-acrilamida:*

- 40 17.i. *6-Fluoro-quinolin-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico:*

- 45 Una mezcla de 6-fluoro-quinolin-4-ol (2 g, 12,3 mmol), 2,6-lutidina (2,0 g, 18,4 mmol) y DMAP (0,15 g, 1,2 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió a 0 °C. A esta temperatura, se añadió gota a gota trifluorometano sulfónico anhídrido (3,9 g, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió una solución sat. de NH₄Cl y las fases se separaron. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (DCM) dio el triflato deseado (1,8 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color parduzco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

EM (IEN, m/z): 296,0 [M+H⁺].

17.ii. (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-fluoro-quinolin-4-il)-acrilamida:

El producto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento G partiendo del intermedio 16.i (0,2 g, 0,66 mmol) y el intermedio 17.i (0,193 g, 0,66 mmol). El producto se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,013 g, rendimiento del 5 %) después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 19:1 de AE/MeOH, 9:1 + NH₄OH al 1 %) y la cristalización en éter.

EM (IEN, m/z): 450,2 [M+H⁺].

Ejemplo 18: (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(2-metoxi-quinolin-8-il)-acrilamida:

Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento G partiendo del intermedio 16.i (0,2 g, 0,66 mmol) y 2-metoxi-quinolin-8-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,2 g, 0,66 mmol, preparado como en el documento WO 2004/002490). El producto se aisló en forma de un sólido incoloro (0,022 g, rendimiento del 7 %) después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 19:1 de AE/MeOH, 9:1 + NH₄OH al 1 %) y la cristalización en éter.

EM (IEN, m/z): 461,8 [M+H⁺].

Ejemplo 19: (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida:

El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al Ejemplo 13. El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH) en forma de un sólido incoloro (0,1 g, rendimiento del 56 %).

EM (IEN, m/z): 501,1 [M+H⁺].

Los siguientes compuestos se han obtenido de forma análoga al Ejemplo 13:

Ejemplo	Nombre	Rendimiento	IEN (M+H ⁺)
20	(E)-N-[(R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida	64 %	511,1
21	(E)-N-[(R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida	53 %	513,1
22	(E)-N-[(R)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida	59 %	515,1
23*	(E)-N-[(S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida	53 %	451,2
24*	(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida	8 %	506,2
25*	(E)-N-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida	32 %	451,2
26 *	(E)-N-[(S)-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-N-metil-acrilamida	52 %	447,3

Ejemplo 27: N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

Una solución del compuesto del Ejemplo 3 (0,11 g, 0,24 mmol) en AE/MeOH/THF (1:1:1, 30 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (10 %, 25 mg) a 1 bar de H₂ durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró y se secó a AV, dando el compuesto del título (0,11 g, rendimiento del 99 %) en forma de una espuma incolora.

EM (IEN, m/z): 465,2 [M+H⁺].

Ejemplo 28: 3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:

28.i. Ácido 3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propiónico:

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-bromo-3-metoxi-quinolina (5,0 g, 21 mmol; preparada como en el documento DE 10316081) y acrilato de etilo (5 equiv.) de acuerdo con el procedimiento G seguido de hidrogenación sobre Pd/C en 4:1 de THF/MeOH. La hidrólisis se realizó de acuerdo con el procedimiento F. El producto se aisló en forma de un sólido incoloro (0,1 g).

5 EM (IEN, m/z): 232,3 [M+H⁺].

28.ii. 3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:

10 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 28.i (0,093 g, 0,4 mmol) y el intermedio 4.v (0,111 g, 0,4 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de un sólido incoloro (0,066 g, rendimiento del 33 %).

EM (IEN, m/z): 493,1 [M+H⁺].

Ejemplo 29: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-1{[(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona:

29.i. 3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)prop-2-in-1-ol:

15 Una solución de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (4,0 g, 16,7 mmol, preparada como en el documento WO 2006/032466) y propargilalcohol (1,9 g, 33,5 mmol) en DMF (50 ml) y TEA (10,16 g, 100 mmol) se desgasificó burbujeando N₂ durante 10 min. Se añadieron CuI (0,318 g, 1,6 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,588 g, 0,84 mmol) y la solución de color pardo se agitó a ta durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc y la fase org. se lavó varias veces con agua y una solución sat. de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE, AE) seguido de cristalización en éter dio el producto de acoplamiento en forma de un sólido de color beige (1,95 g, rendimiento del 54 %).

20 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 215,3 [M+H⁺].

25 29.ii. (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-prop-2-en-1-ol:

30 Una solución del intermedio 29.i (1,5 g, 7,1 mmol) en 1:1 de tolueno/THF (100 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de dihidruro-bis(2-metoxietoxi)aluminato sódico (Red-Al, 65 % en tolueno, 2 equiv.) a esta temperatura. La reacción se controló por CLEM. Después de inactivar con MeOH (2 ml) y una solución sat. de sal de Rochelle (30 ml) a -78 °C, la mezcla se diluyó con AE, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (2:1 de AE/Hex, AE) dio el alcohol del título (0,99 g, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,71 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 1,9, 16,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 4,7, 16,2 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,07 (s, 3H).

35 29.iii. (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propenal:

Se añadió MnO₂ (1,9 g, 21,6 mmol) a una solución del intermedio 29.ii (0,22 g, 1 mmol) en 1:1 de DCM/THF (20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, se filtró sobre Celite y MgSO₄ y los volátiles se retiraron a presión reducida. El compuesto se aisló en forma de un sólido incoloro (0,16 g, rendimiento del 74 %)

40 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 9,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H).

29.iv. (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-1{[(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona:

El intermedio 3.i (0,2 g, 0,8 mmol) y el intermedio 29.iii (0,16 g, 0,8 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento J. El compuesto del título se aisló en forma de una espuma de color amarillento (0,035 g, rendimiento del 10 %) después de un tratamiento acuoso y cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH).

45 EM (IEN, m/z): 450,9 [M+H⁺].

Ejemplo 30: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-1{[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona:

El intermedio 3.i (0,2 g, 0,8 mmol) y el intermedio 29.iii (0,16 g, 0,8 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento J. El compuesto del título se aisló en forma de una espuma incolora (0,018 g, rendimiento del 5 %)

después de un tratamiento acuoso y cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH).

EM (IEN, m/z): 451,1 [M+H⁺].

Ejemplo 31: *N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-[(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alil]-acetamida:*

- 5 Una solución del compuesto del Ejemplo 29 (0,041 g, 0,09 mmol) en THF (2 ml) se trató con anhídrido acético (0,1 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió NaOH (1 M, 2 ml) y las fases se separaron. La fase org. se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH), dando el compuesto del título (0,03 g, rendimiento del 67 %) en forma de una espuma incolora.

EM (IEN, m/z): 490,9 [M+H⁺].

- 10 **Ejemplo 32:** *6-((R)-5-[(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

El intermedio 5 v. (0,125 g, 0,45 mmol) y el intermedio 29 iii. (0,096 g, 0,45 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento J. El compuesto se aisló después de un tratamiento acuoso y cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,05 g, rendimiento del 23 %). EM (IEN, m/z): 477,7 [M+H⁺].

- 15 **Ejemplo 33:** *6-((R)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

33.i. 3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-1-ol:

- 20 Una solución del intermedio 29.i (3,11 g, 14,5 mmol) en 1:1 de THF/MeOH (200 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (10 %, 1,5 g) en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 3 h. El catalizador se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío, dando el alcohol deseado (2,78 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,48 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,46 (td, J = 6,4, 5,3 Hz, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 3,13 (m, 2 H).

EM (IEN, m/z): 219,3 [M+H⁺].

33.ii. 3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)propionaldehído:

- 25 Una solución del intermedio 33.i (1,0 g, 4,6 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (1,8 g, 13,8 mmol) seguido de una solución de piridina trióxido de azufre (0,766 g, 4,8 mmol) en DMSO (5,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua y la fase ac. se extrajo con DCM (3 veces, 20 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con agua (2 veces, 20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El compuesto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE, AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el aldehído deseado en forma de un aceite incoloro (0,46 g, rendimiento del 46 %).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,88 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,47 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,99 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 2H).

33.iii. 6-((R)-4-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)propilamino]-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 35 El intermedio 5.v (0,594 g, 2,1 mmol) y el aldehído 33.ii (0,46 g, 2,1 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento J. El compuesto se aisló después de un tratamiento acuoso y cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,28 g, rendimiento del 28 %).

EM (IEN, m/z): 480,3 [M+H⁺].

Ejemplo 34*: *6-((RS)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

- 40 *34.i. 6-((RS)-3-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

La amina deseada se preparó usando el protocolo del Ejemplo 4, etapas 4.iii-4.v partiendo de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (0,5 g, 2,9 mmol). El compuesto se aisló en forma de un sólido de color beige (0,135 g, rendimiento del 18 % en 3 etapas).

EM (IEN, m/z): 264,3 [M+H⁺].

- 45 *34.ii. 6-((RS)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

Una solución del aldehído 33.ii (0,11 g, 0,5 mmol) y el intermedio 34.i (0,13 g, 0,5 mmol) en THF/MeOH (1:1, 16 ml) se agitó a ta durante 8 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,32 g, 3 equiv.) y la agitación continuó durante una noche. La

mezcla se repartió entre AE y una solución de NaHCO₃. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) produjo el compuesto del título (0,122 g, rendimiento del 53 %) en forma de una espuma incolora.

5 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,69 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,00 (m, 5H), 3,74 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,81 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,86 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 464,4 [M+H⁺].

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

35.i. 3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propionaldehído:

15 Este aldehído se preparó usando secuencialmente los protocolos del Ejemplo 29, etapa 29.i y el Ejemplo 33, etapas 33.i a 33.ii y partiendo de 5-bromo-3-metoxi-quinolina (4 g, 16,7 mmol; preparada como en el documento DE 10316081). Después de la cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE, AE), el compuesto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (0,95 g, rendimiento del 30 % en 3 etapas).

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

El intermedio 5.v (0,092 g, 0,33 mmol) y el intermedio 35.i (0,071 g, 0,33 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento J. El compuesto se aisló después de un tratamiento acuoso y cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma de color amarillento (0,041 g, rendimiento del 26 %).

20 EM (IEN, m/z): 479,1 [M+H⁺].

Ejemplo 36: N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-acetamida:

25 Este compuesto se preparó partiendo del compuesto del Ejemplo 30 (0,059 g, 0,13 mmol) y siguiendo el protocolo del Ejemplo 31. El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,05 g, rendimiento del 77 %).

EM (IEN, m/z): 492,5 [M+H⁺].

Ejemplo 37: Ácido N-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-succinámico:

30 Una solución del compuesto del Ejemplo 33 (0,06 g, 0,125 mmol) en DCM (3 ml) se trató con anhídrido succínico (0,025 g, 2 equiv.). La mezcla se agitó en un matraz cerrado herméticamente a 50 °C durante una noche, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de DCM/MeOH) seguido de cristalización en éter. El producto se obtuvo en forma de un sólido incoloro (0,036 g, rendimiento del 50 %).

En la RMN a ta se observaron rotámeros, a 100 °C un único compuesto.

35 RMN ¹H (DMSO d6, 100 °C) δ: 10,27 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 580,3 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 38: N-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:**

Se añadió cloruro de propionilo (0,018 g, 1,5 equiv.) a una solución del compuesto del Ejemplo 33 (0,06 g, 0,125 mmol) y TEA (0,02 g, 1,5 equiv.) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de DCM/MeOH). El compuesto del título se aisló en forma de una espuma incolora (0,04 g, rendimiento del 63 %).

45 EM (IEN, m/z): 534,5 [M-H⁺].

Ejemplo 39: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-({etil-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona:

El intermedio 7.i (0,085 g, 0,31 mmol) y el intermedio 33.ii (0,066 g, 0,31 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto se aisló después del tratamiento ac y la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de

AE/MeOH) en forma de una espuma de color amarillento (0,015 g, rendimiento del 10 %).

EM (IEN, m/z): 479,3 [M+H⁺].

Ejemplo 40*: (RS)-5-({bencil-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-metil)-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

- 5 El intermedio 8.i (0,1 g, 0,3 mmol) y el intermedio 33.ii (0,063 g, 0,3 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto se aisló después del tratamiento ac. y la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma de color amarillento (0,022 g, rendimiento del 14 %).

EM (IEN, m/z): 541,3 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 41:** (R)-5-({(2-amino-etil)-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-metil)-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

41.i. Éster terc-butílico del ácido (2-{{(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-amino}-etil)-carbámico:

- 15 El intermedio 3.i (0,47 g, 1,88 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento J con éster terc-butílico del ácido (2-oxo-etil)-carbámico (0,3 g, 1,9 mmol). El intermedio diana se obtuvo después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE) en forma de un aceite incoloro (0,33 g, rendimiento del 45 %).

EM (IEN, m/z): 394,2 [M+H⁺].

41.ii. Éster terc-butílico del ácido (2-{{(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-etil)-carbámico:

- 20 El intermedio 41.i (0,16 g, 0,4 mmol) y el intermedio 33.ii (0,086 g, 0,4 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto se aisló después del tratamiento ac. y la cromatografía sobre SiO₂ (AE) en forma de una espuma de color amarillento (0,196 g, rendimiento del 82 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,63 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,76 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

- 25 EM (IEN, m/z): 594,3 [M+H⁺].

41.iii. (R)-5-({(2-amino-etil)-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-metil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

- 30 El grupo Boc del intermedio 41.ii anterior (0,19 g, 0,32 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. El compuesto del título se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH, 4:1 + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,154 g, rendimiento del 97 %).

EM (IEN, m/z): 494,2 [M+H⁺].

Los siguientes compuestos se han obtenido de forma análoga al Ejemplo 41:

Ejemplo	Nombre	Rendimiento	IEN (M+H ⁺)
42	6-[(R)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona	71 %	493,0
43	(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona	67 %	438,4
44	(R)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona	59 %	488,5
45	(R)-3-(4-etil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona	21 %	434,3
46	(R)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona	34 %	448,5
47	(R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona	41 %	498,2

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Rendimiento	IEN (M+H ⁺)
48	(R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-([3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona	23 %	498,2
49	(R)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-([3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona	31 %	502,4
50*	(S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-([3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona	73 %	438,3

Ejemplo 51: [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico:5 *51.i. Éster terc-butílico del ácido [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-prop-2-inil]-carbámico:*

A una solución de *N*-Boc propargil amina (3,25 g, 20,9 mmol) y 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (5,00 g, 20,9 mmol; preparada como en el documento WO 2006/032466) y TEA (17,5 ml, 6 equiv.) en DMF (120 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (755 mg, 1,08 mmol) y CuI (432 mg, 2,27 mmol). La mezcla se desgasificó con una corriente de N₂ durante 15 min y después se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se repartió entre agua y AE, la fase org. se lavó varias veces con agua y una solución sat. de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE, AE) dio el producto de acoplamiento en forma de un sólido de color beige (2,90 g, rendimiento del 44 %).

10 *51.ii. Éster terc-butílico del ácido [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)propil]-carbámico:*

Una solución del intermedio 51.i (105 mg, 0,334 mmol) en MeOH (5 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (10 %, 4 mg) en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto del título en forma de un aceite de color pardo (78 mg, rendimiento del 74 %).

EM (IEN, m/z): 318,3 [M+H⁺].15 *51.iii. 3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamina:*

El grupo Boc del intermedio 51.ii (78 mg, 0,246 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. La amina del título se aisló sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo (46 mg, rendimiento del 87 %).

20 *51.iv. Ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico:*

A una solución del intermedio 1.i (985 mg, 3,92 mmol) en 1:1 de agua/MeCN (20 ml) enfriado a 0 °C se le añadieron diacetoxiodobenceno (2,83 g, 8,62 mmol) y TEMPO (122 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a ta durante una noche. Se añadieron AE y Na₂CO₃ sat. y las fases se separaron. La fase ac. se lavó una vez más con AE y después se acidificó cuidadosamente con HCl 1 M. Después, la fase de agua se extrajo dos veces con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el ácido del título en forma de un sólido de color blanco (847 mg, rendimiento del 81 %).

EM (IEN, m/z): 266,3 [M+H⁺].25 *51.v. [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)propil]-amida del ácido (S)-3-(3,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico:*

A una solución del intermedio 51.iii (42 mg, 0,191 mmol), intermedio 51.iv (51 mg, 0,191 mmol) y DIPEA (0,126 ml, 4 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (145 mg, 2 equiv.). La solución de color naranja resultante se agitó a ta durante 4 h. Se añadieron AE y agua y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo con AE y los extractos org. combinados se lavaron con salmuera/agua (3 veces), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (1000/12,5/1 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige pálido (53 mg, rendimiento del 60 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,99 (dd, J = 9,4, 5,9 Hz, 1H), 4,20 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (dd, J = 9,1, 6,2 Hz, 1H), 3,15 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,16 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 465,5 [M+H⁺].

Ejemplo 52*: 6-((RS)-5-[[[(2R,3R)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-(1,5)naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona y 6-((RS)-5-[[[(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilaminol-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

5 52.i. Éster *terc-butílico* del ácido [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alil]-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico:

Una solución del compuesto del Ejemplo 32 (0,24 g, 0,5 mmol) en DCM (2 ml) se trató con un exceso de Boc₂O. La mezcla se agitó a ta durante una noche, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE, AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (0,25 g, rendimiento del 86 %).

10 EM (IEN, m/z): 578,4 [M+H⁺].

52.ii. Éster *terc-butílico* del ácido [(2R,3R)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)propil]-[(RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico y Éster *terc-butílico* del ácido [(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-[(RS)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico:

15 A una solución del intermedio 52.i (0,25 g, 0,43 mmol) en *t*-BuOH/H₂O (1:1, 10 ml) se le añadieron metano sulfonamida (0,045 g, 1,1 equiv.) y AD-mix β (1,0 g). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante una noche y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de bisulfito sódico (1 g). La mezcla se diluyó con AE, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el diol del título en forma de un sólido incoloro (0,054 g, rendimiento del 20 %).

20 EM (IEN, m/z): 612,2 [M+H⁺].

52.iii. 6-((RS)-5-[[[(2R,3R)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona y 6-((RS)-5-[[[(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

25 El grupo Boc del intermedio 52.ii (0,054 g, 0,088 mmol) se retiró usando el procedimiento E. Después de la cromatografía sobre SiO₂ (4:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) seguido de trituración con éter/MeOH, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido incoloro (0,013 g, rendimiento del 29 %).

EM (IEN, m/z): 512,3 [M+H⁺].

Ejemplo 53*: (2S,3R)-N-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

30 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 1 (0,2 g, 0,4 mmol), metanosulfonamida (0,05 g) y AD-mix β (0,8 g) en *t*-BuOH/H₂O/AE (6 ml/2 ml/6 ml) se agitó vigorosamente a ta durante una noche. Se añadieron hexacianoferrato potásico (0,38 g), K₂CO₃ (0,16 g), (DHQD)₂PHAL (17 mg) y K₂OsO₄ (8 mg) y la agitación continuó durante 2 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición en porciones de bisulfito sódico (1 g). Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron.

35 La cristalización en éter dio el producto deseado en forma de un sólido incoloro (0,2 g, rendimiento del 98 %).

EM (IEN, m/z): 497,0 [M+H⁺].

Ejemplo 54: (2R,3S)2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:

40 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 4 (0,08 g, 0,16 mmol), metanosulfonamida (0,017 g) y AD-mix α (0,7 g) en *t*-BuOH/H₂O (5 ml/5 ml) se agitó vigorosamente a ta durante una noche. Se añadió DMA (0,5 ml) y la agitación continuó durante 5 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición en porciones de bisulfito sódico (1 g). Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH, 4:1, + NH₄OH al 1 %) seguido de trituración con éter/MeOH dio el producto deseado en forma de un sólido incoloro (0,022 g, rendimiento del 26 %).

45 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,55 (s, 1H), 8,76 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 4,4, 0,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,47 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,54 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,42 (s, 2H).

EM (IEN, m/z): 526,2 [M+H⁺].

50 **Ejemplo 55:** (2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 4 (0,08 g, 0,16 mmol), metanosulfonamida (0,017 g) y AD-mix β (0,7 g) en *t*-BuOH/H₂O (5 ml/5 ml) se agitó vigorosamente a ta durante una noche. Se añadió DMA (0,5 ml) y la agitación continuó durante 5 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición en porciones de bisulfito sódico (1 g). Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH, 4:1, + NH₄OH al 1 %) seguido de trituración con éter/MeOH dio el producto deseado en forma de un sólido incoloro (0,030 g, rendimiento del 35 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ : 10,54 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 6,2, 0,9 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,80 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,42 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 526,2 [M+H⁺].

Ejemplo 56: N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-(3RS)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

56.i. Éster terc-butílico del ácido (RS)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:

La reacción de aldol entre 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (1,9 g, 10 mmol. Documento WO 2006/032466) y acetato de *terc*-butilo (1,2 g, 10,5 mmol) se realizó como se describe en la bibliografía (J. Org. Chem. (1990), 55, 4744-4750). El compuesto del título se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE) en forma de un sólido de color beige (2,33 g, rendimiento del 77 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ : 8,78 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,92 (dd, J = 2,7, 14,4 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 9,0, 14,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 305,1 [M+H⁺].

56.ii. Ácido (RS)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:

Una solución del intermedio 56.i (2,33 g, 7,6 mmol) en DCM (6 ml) se trató con TFA (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró al vacío y se recogió en NH₄OH ac. La fase ac. se extrajo una vez con DCM y después se concentró al vacío hasta la mitad del volumen. El pH se ajustó a 3 mediante la adición de HCl 1 M. El precipitado que se formó se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a AV, dando el ácido del título en forma de un sólido incoloro (1,12 g, rendimiento del 59 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ : 8,78 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,69 (a, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,92 (dd, J = 2,7, 14,4 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 9,0, 14,4 Hz, 1H).

EM (IEN, m/z): 249,1 [M+H⁺].

56.iii. N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-(3RS)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I partiendo del intermedio 56.ii (0,149 g, 0,6 mmol) y el intermedio 3.i (0,15 g, 0,6 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (19:1 de DCM/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,056 g, rendimiento del 29 %).

EM (IEN, m/z): 481,0 [M+H⁺].

Ejemplo 57: (R)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

57.i. Éster metílico del ácido (R)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:

La reacción del aldol Mukaiyama entre 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,38 g, 2 mmol; preparado como en el documento WO 2006/032466) y el sililenol éter de acetato de metilo se realizó como se describe en la bibliografía (J. Am. Chem. Soc. (2005), 127, 3774) usando el catalizador (R,R) bis-fosforamida quiral. El intermedio del título se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE) en forma de un sólido de color beige (0,14 g, rendimiento del 67 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 8,77 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,94 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 15,8, 4,4 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 263,4 [M+H⁺].

57.ii. Ácido (R)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)propiónico:

Se añadió LiOH hidrato (0,035 g, 1 equiv.) a una solución del intermedio 57.i (0,22 g, 0,84 mmol) en THF/H₂O (5:1, 10 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El pH se ajustó a 3 mediante la adición de HCl 1 M y la fase ac. se extrajo varias veces con AE. Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, dando el ácido del título en forma de un sólido de color amarillento (0,14 g, rendimiento del 67 %).

5 EM (IEN, m/z): 249,4 [M+H⁺].

57.iii. (R)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

10 Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I partiendo del intermedio 57.ii (0,05 g, 0,2 mmol) y el intermedio 3.i (0,05 g, 0,2 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (19:1 de DCM/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,056 g, rendimiento del 48 %).

EM (IEN, m/z): 481,0 [M+H⁺],

Ejemplo 58: (S)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 57 pero usando el catalizador (S,S) bis-fosforamida quiral. El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (19:1 de DCM/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,022 g, rendimiento del 21 %).

EM (IEN, m/z): 481,0 [M+H⁺].

Ejemplo 59: (Z)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida:

20 Una solución del compuesto del Ejemplo 57 (0,1 g, 0,2 mmol) en DCM se trató con MnO₂ (0,5 g, 27 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Se añadió MnO₂ (0,25 g) y la agitación continuó durante 1 h. La suspensión se filtró sobre Celite y los volátiles se retiraron a presión reducida. La cromatografía sobre SiO₂ (19:1 de DCM/MeOH) dio el compuesto del título (0,305 g, rendimiento del 50 %) en forma de una espuma de color amarillento.

EM (IEN, m/z): 478,8 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 60: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[3RS)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros):**

30 Una solución del compuesto del Ejemplo 57 (0,04 g, 0,08 mmol) en THF (2 ml) se trató con una solución 1 M de BH₃ en THF (0,16 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió más solución de BH₃ (0,5 ml) y la agitación continuó. Cuando el análisis por CL/EM indicó la conversión completa, la reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 M (1 ml) y la mezcla se repartió entre DCM y NH₄OH. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) dio el compuesto del título (0,013 g, rendimiento del 34 %) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN, m/z): 467,2 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 61*: 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[5-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-oxazolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros):**

61.i. *rac*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hex-5-enil-oxazolidin-2-ona:

Partiendo de *rac*-1,2-epoxi-octeno (6,3 g, 50 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (7,6 g, 50 mmol) y siguiendo secuencialmente los procedimientos A y B, el compuesto del título se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hept/AE) en forma de un aceite amarillento (7,5 g, rendimiento del 50 % en 2 etapas).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,02 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,00 (m, 1H), 3,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,49 (m, 4H).

61.ii. *rac*-5-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-pentanal:

45 El intermedio 61.i (7,4 g, 25 mmol) se dihidroxiló de acuerdo con el procedimiento L. El diol en bruto resultante se disolvió en acetona (100 ml) y se añadió una solución de NaIO₄ (1,2 equiv.) en agua. Se formó inmediatamente un precipitado. Después de 20 min se observó una conversión completa. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AE y se lavó con agua y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hept/AE, AE) dio el aldehído del título en forma de un aceite de color amarillo (7,6 g, rendimiento del 100 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,78 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,59 (m, 1H),

4,23 (m, 5H), 4,01 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 2,48 (td, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 1,90-1,40 (m, 6H).

61.iii. 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[5-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-oxazolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros):

5 Una solución de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (0,24 g, 1 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -78 °C. A esta temperatura se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,1 equiv., solución 2,5 M en hexanos) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución del intermedio 61.ii (0,305 g, 1 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se calentó lentamente a ta. La mezcla se vertió en una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con AE. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hept/AE, AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,125 g, rendimiento del 27 %).

10 EM (IEN, m/z): 466,0 [M+H⁺].

Ejemplo 62*: 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[5-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-5-hidroxi-pentil]-oxazolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros):

15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 61, partiendo de 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (0,257 g, 1 mmol) y el intermedio 61.ii (0,305 g, 1 mmol). El compuesto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (2:1 de Hex/AE, 1:1, AE) en forma de una espuma incolora (0,15 g, rendimiento del 31 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,46 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,20 (d, J = 1,8 Hz, 4H), 4,00 (m, 4H), 3,57 (td, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,40 (m, 4H).

20 EM (IEN, m/z): 484,2 [M+H⁺].

Ejemplo 63*: *rac*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-5-oxo-pentil]-oxazolidin-2-ona:

25 Una solución del compuesto del Ejemplo 61 (0,55 g, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) se trató con MnO₂ (0,5 g, 50 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se filtró sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (AE) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,025 g, rendimiento del 46 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 4,06 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,73 (m, 6H).

EM (IEN, m/z): 464,2 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 64*:** 5-[5-amino-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros):

64.i. 5-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil éster del ácido metanosulfónico:

35 Una solución del compuesto del Ejemplo 61 (0,62 g, 1,33 mmol) en DCM (6,5 ml) a 0 °C se trató secuencialmente con DIPEA (0,206 g, 1,2 equiv.) y MsCl (0,17 g, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 h, se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el mesilato en bruto en forma de una espuma de color amarillo (0,75 g, rendimiento del 100 %) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

EM (IEN, m/z): 544,2 [M+H⁺].

40 64.ii. 5-[5-azido-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 64.i (0,74 g, 1,36 mmol) en DMF (7 ml) se trató con NaN₃ (0,106 g, 1,2 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y AE (40 ml cada vez), la fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando la azida en forma de un aceite de color naranja (0,64 g, rendimiento del 96 %) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

45 64.iii. 5-[[5-amino-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona (mezcla de diastereómeros):

50 Una solución del intermedio 64.ii (0,64 g, 1,3 mmol) en 1:1 de MeOH/THF (10 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (10 %, 0,138 g) en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 7 h. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH, 4:1 + NH₄OH al 1 %) dio el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,31 g, rendimiento del 51 %).

RMN ^1H (DMSO d_6) δ : 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 7,3, 6,2 Hz, 1H), 4,19 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 3,58 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 2,16 (a, 2H), 1,57 (m, 8H).

Ejemplo 65*: (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-ilamino)-butil]-oxazolidin-2-ona:

65.i. Terc-butyl-hex-5-eniloxi-dimetil-silano:

A una solución de 5-hexen-1-ol (5 g, 50 mmol) en THF (80 ml) se le añadieron secuencialmente TBDMSCl (8,4 g, 55 mmol) e imidazol (4,01 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y las dos fases se separaron. La fase ac. se extrajo con éter y las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron, dando el intermedio del título en forma de un líquido incoloro (11,2 g, rendimiento del 100 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,81 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,06 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (m, 4H), 0,90 (m, 9H), 0,07 (m, 6H).

65.ii. Rac-terc-butyl-dimetil-(4-oxiranil-butoxi)-silano:

Se añadió MCPBA (12,8 g, 1,1 equiv.) a una solución del intermedio 65.i (10,1 g, 47,5 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla se agitó a ta durante 22 h. Después de la filtración, el filtrado se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 1 M (30 ml). La fase org. se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre SiO_2 (Hex, 19:1 de Hex/AE, 9:1) dio el epóxido del título en forma de un líquido incoloro (10,2 g, rendimiento del 93 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,62 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 5,0, 4,1 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 5,0, 2,6 Hz, 1H), 1,56 (m, 6H), 0,89 (m, 9H), 0,05 (m, 6H).

65.iii. Rac-5-[4-(terc-butyl-dimetil-silaniloxi)-butil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

El intermedio del título se preparó usando secuencialmente los procedimientos A y B, partiendo del intermedio 65.ii (2,5 g, 11 mmol). Después de la cromatografía sobre SiO_2 (2:1 de Hex/AE), se obtuvo un sólido de color amarillento (2,2 g, rendimiento del 49 % en 2 etapas).

RMN ^1H (DMSO d_6) δ : 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,05 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,59 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 0,83 (m, 9H), 0,01 (s, 6H).

65.iv. (rac)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(4-hidroxi-butyl)-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 65.iii (2,2 g, 5,4 mmol) en THF (10 ml) se trató con una solución 1 M de TBAF en THF (5,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se repartió entre agua y AE. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (AE), dando el alcohol del título en forma de un aceite incoloro (1,45 g, rendimiento del 91 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,01 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 1,70 (m, 8H).

65.v. (rac)-5-(4-amino-butyl)-3-(2,3-dihidro-benzoni[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 65.iv (0,85 g, 2,9 mmol) y DIPEA (0,45 g, 1,2 equiv.) en DCM (12 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota MsCl (0,365 g, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase org. se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El mesilato se disolvió en DMF (15 ml) y se añadió NaN_3 (0,22 g, 1,2 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche antes de repartirse entre agua y AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La azida, disuelta en EtOH/THF (5:3, 16 ml), se hidrogenó sobre $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,21 g, 0,1 equiv.) en una atmósfera de 1 bar de H_2 durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, dando la amina del título en forma de un aceite amarillento (0,86 g, rendimiento del 95 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,24 (s, 5H), 4,01 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,52 (m, 8H).

65.vi. (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-ilamino)-butil]-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 65.v (0,15 g, 0,5 mmol) y 4-cloro-6-metoxi-quinazolina (0,1 g, 0,5 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió una dispersión de NaH (55 % en parafina, 0,05 g, 2 equiv.) y la mezcla se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se diluyó con AE y agua (30 ml cada vez) y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo dos veces más con AE y las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (AE/ MeOH 19:1, 9:1 + NH_4OH al 1 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,57 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (dt, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J =

7,3, 2,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,01 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,68 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 1,73 (m, 6H).

EM (IEN, m/z): 451,3 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 66: N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-(2RS)-2-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:**

66.i. Éster *terc-butílico* del ácido 3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-oxirano-2-carboxílico:

10 Se disolvió *t*-BuOK (0,637 g, 5,55 mmol) en *t*-BuOH (7 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,94 g, 5 mmol) y bromoacetato de *terc*-butilo (0,98 g, 5 mmol) en *t*-BuOH (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se filtró a través de Celite y se concentró, dando el epóxido deseado en forma de una mezcla de diastereómeros (1,5 g, rendimiento del 99 %), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

EM (IEN, m/z): 303,1 [M+H⁺].

66.ii. Éster *terc-butílico* del ácido (*rac*)-2-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:

15 Una solución del intermedio 66.i (1,5 g, 4,95 mmol) en AE (15 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (10 %, 0,26 g) y 1 bar de H₂ durante 22 h. La reacción no estaba completa. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre SiO₂ (4:1 de Hex/AE, 2:1, 1:1) dio el alcohol deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,58 g, rendimiento del 38 %), junto con *cis*-epóxido sin reaccionar (0,54 g, rendimiento del 36 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,69 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,21 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,76 (dd, J = 13,5,4,1 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 13,5, 8,2 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 305,4 [M+H⁺].

66.iii. Ácido (*rac*)-2-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:

El éster del intermedio 66.ii (0,578 g, 1,9 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento F. El ácido deseado se aisló en forma de un sólido de color beige (0,34 g, rendimiento del 72 %).

25 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 13,2,4,4 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 13,5, 9,1 Hz, 1H).

66.iv. N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-(2RS)-2-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

30 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I, partiendo del intermedio 66.iii (0,1 g, 0,4 mmol) y el intermedio 3.i (0,1 g, 0,4 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 19:1 de AE/MeOH, 9:1 + NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido incoloro (0,15 g, rendimiento del 78 %, mezcla diastereomérica).

EM (IEN, m/z): 481,3 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 67: (2RS)-2-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida:**

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I partiendo del intermedio 66.iii (0,1 g, 0,4 mmol) y el intermedio 4.v (0,112 g, 0,4 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 19:1 de AE/MeOH, 9:1 + NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido incoloro (0,126 g, rendimiento del 61 %, mezcla diastereomérica).

40 EM (IEN, m/z): 509,9 [M+H⁺].

Ejemplo 68: (2RS,3RS)-2-amino-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

68.i. Éster metílico del ácido 2-(benzhidril-amino)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico (mezcla de diastereómeros):

45 Una mezcla de Zn(OTf)₂ (0,064 g, 0,17 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,5 g, 2,6 mmol) y tamices moleculares (4 A, 0,66 g) en tolueno (13 ml) a 0 °C se trató con éster metílico del ácido (benzhidriliden-amino)-acético (0,44 g, 1,7 mmol) y dialilamina (0,25 g, 1,7 mmol). La mezcla se dejó a 4 °C durante el fin de semana. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de Na₂CO₃ y se filtró. El filtrado se diluyó con AE y agua y las 2 fases se separaron. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y

AcOH (0,175 g, 3 mmol) y se añadió NaCNBH₃ (0,166 g, 2,6 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se repartió entre una solución de NaHCO₃ y AE. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE) dio el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (0,5 g, rendimiento del 64 %).

5 EM (IEN, m/z): 444,3 [M+H⁺].

68.ii. *Ácido 2-(benzhidril-amino)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico (mezcla de diastereómeros):*

El éster metílico del intermedio 68.i (0,5 g, 1,13 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento F. El ácido se aisló en forma de un sólido incoloro (0,44 g, rendimiento del 91 %) después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH).

10 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,88 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,14 (m, 7H), 6,78 (m, 1H), 6,53 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,30 (m, 1H).

68.iii. *2-(benzhidril-amino)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)propionamida:*

15 El intermedio 68.ii (0,2 g, 0,47 mmol) y el intermedio 3.i (0,12 g, 0,47 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento I. El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE) en forma de un aceite incoloro (0,15 g, rendimiento del 48 %).

EM (IEN, m/z): 662,4 [M+H⁺].

20 68.iv. *(2RS,3RS)-2-amino-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:*

Una solución del intermedio 68.iii (0,15 g, 0,23 mmol) en MeOH/AcOH (1:1, 10 ml) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ (0,012 g, 0,1 equiv.) en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 4 h a ta y 4 h a 60 °C. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (4:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) seguido de trituración con éter, dando el compuesto del título (0,037 g, rendimiento del 33 %).

25 EM (IEN, m/z): 496,3 [M+H⁺].

Ejemplo 69: (2RS)-2-amino-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

69.i. *Éster metílico del ácido (Z)-2-benciloxicarbonilamino-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrílico:*

30 Una solución de éster metílico del ácido benciloxicarbonilamino-(dimetoxi-fosforil)-acético (2,07 g, 6,25 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota DBU (0,95 g, 6,25 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después se añadió mediante una jeringa gota a gota a una suspensión de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,94 g, 5 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE) dio el producto (25:1 mezcla Z/E) en forma de una espuma incolora (1,92 g, rendimiento del 98 %).

35 EM (IEN, m/z): 394,2 [M+H⁺].

69.ii. *Éster metílico del ácido (rac)-2-amino-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:*

40 Una mezcla del intermedio 69.i (0,68 g, 1,7 mmol), formiato amónico (1,09 g, 10 equiv.) y Pd/C (10 %, 0,05 g) en MeOH (12 ml) en un matraz cerrado herméticamente se calentó a 60 °C durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla se repartió entre DCM y NH₄OH. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) dio la amina del título en forma de un aceite incoloro (0,37 g, rendimiento del 82 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,18 (dd, J = 12,9, 8,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 1,84 (s, 2H).

45 EM (IEN, m/z): 262,4 [M+H⁺].

69.iii. *Éster metílico del ácido (rac)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:*

Una solución de la amina anterior (0,372 g, 1,4 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TEA (0,29 g, 2 equiv.) y Boc₂O (0,62 g, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE, AE), dando el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillento (0,46 g,

rendimiento del 90 %).

EM (IEN, m/z): 362,2 [M+H⁺].

69.iv. *Ácido (rac)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:*

5 El éster del intermedio 69.iii (0,45 g, 1,25 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento F. El producto se aisló en forma de un sólido incoloro (0,32 g, rendimiento del 74 %).

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 12,57 (m, 1H), 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,51 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 12,9, 10,3 Hz, 1H), 1,24 (s, 7H).

EM (IEN, m/z): 348,2 [M+H⁺].

10 69.v. *Éster terc-butílico del ácido [(RS)-1-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbantoil]-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:*

El intermedio 69.iv (0,1 g, 0,3 mmol) y el intermedio 3.i (0,076 g, 0,3 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento H. El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE) en forma de un aceite incoloro (0,14 g, rendimiento del 79 %).

15 EM (IEN, m/z): 580,3 [M+H⁺].

69.vi. *(2RS)-2-amino-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:*

20 El grupo Boc del intermedio 69.v (0,11 g, 0,19 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH, 4:1) en forma de una espuma incolora (0,08 g, rendimiento del 88 %).

EM (IEN, m/z): 480,3 [M+H⁺].

Ejemplo 70: (5R)-5-[(2RS)-2-amino-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

70.i. *Éster terc-butílico del ácido [(rac)-1-formil-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:*

25 Se añadió lentamente DIBAH (1,47 ml, 2,5 mmol, solución 1,7 M en tolueno) a una solución del intermedio 69.iii (0,36 g, 1 mmol) en tolueno (15 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución sat. de sal de Rochelle (1 ml). La mezcla se dejó calentar a ta, se diluyó con AE, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE, AE) dio el aldehído deseado en forma de una espuma incolora (0,11 g, rendimiento del 33 %).

30 EM (IEN, m/z): 332,2 [M+H⁺].

70.ii. *Éster terc-butílico del ácido [(RS)-2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-etil]-carbámico:*

35 El intermedio 70.i (0,1 g, 0,3 mmol) y el intermedio 3.i (0,09 g, 0,3 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de un aceite amarillento (0,11 g, rendimiento del 64 %).

EM (IEN, m/z): 566,3 [M+H⁺].

70.iii. *(5R)-5-[(2RS)-2-amino-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:*

40 El grupo Boc del intermedio 70.ii (0,11 g, 0,19 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH, 4:1) en forma de una espuma incolora (0,04 g, rendimiento del 40 %).

EM (IEN, m/z): 466,2 [M+H⁺].

Ejemplo 71*: [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-prop-2-inil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico:

45 71.i. *prop-2-inilamida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benz[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico:*

A una solución del intermedio 51.iv (385 mg, 1,45 mmol), propargilamina (0,093 ml, 1,45 mmol) y DIPEA (0,96 ml,

4 equiv.) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (1,10 g, 2 equiv.). La solución resultante se agitó a ta durante 48 h. Se añadieron AE y agua y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo con AE y los extractos org. combinados se lavaron con salmuera/agua (3 veces), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter, proporcionando la amida del título en forma de un sólido de color blanquecino (394 mg, rendimiento del 90 %).

EM (IEN, m/z): 303,2 [M+H⁺].

71.ii. *[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-prop-2-inil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico:*

A una solución de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (383 mg, 1,24 mmol; preparado como en el documento WO 02/08224), el intermedio 71.i (375 mg, 1,24 mmol) y TEA (1,04 ml, 6 equiv.) en DMF (4 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (44 mg, 0,05 equiv.) y CuI (24 mg, 0,1 equiv.). La mezcla se desgasificó con una corriente de N₂ durante 15 min y después se agitó a ta durante 20 h. La mezcla se repartió entre una solución sat. de NH₄Cl y AE, la fase org. se lavó varias veces con agua y una solución sat. de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH/NH₄OH: 1000/50/4), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (51 mg, rendimiento del 9 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,08 (m, 1 H), 8,72 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 9,4, 5,9 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,21 (m, 5H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (dd, J = 9,4, 6,2 Hz, 1H).

EM (IEN, m/z): 461,1 [M+H⁺].

Ejemplo 72*: *(rac)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil}-oxazolidin-2-ona:*

72.i. *Éster bencilico del ácido [(rac)-3,4-dihidroxi-butil]-carbámico:*

El diol del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento L partiendo de éster bencilico del ácido but-3-enil-carbámico (8,0 g, 39 mmol; véase Heterocycles (2006), 67(2), 549-554). El producto se aisló sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo (9,49 g, rendimiento del 100 %).

72.ii. *(rac)-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxi-butil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:*

Se añadió gota a gota una solución de *p*-TsCl (7,94 g, 41,6 mmol) en DCM (50 ml) a una solución del intermedio 72.i (9,49 g, 41,6 mmol) en DCM (170 ml) y Pir (23 ml) a 5 °C. La mezcla se agitó a ta durante 3 h, se vertió en HCl 1 M y se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (4:1 de Hex/AE, AE) proporcionó el tosilato del título en forma de un aceite incoloro (8,94 g, rendimiento del 57 %).

EM (IEN, m/z): 394,3 [M+H⁺].

72.iii. *Éster bencilico del ácido [(rac)-2-oxiranil-etil]-carbámico:*

Se añadió NaOH 2 M (12 ml) a una solución del intermedio 72.ii (8,93 g, 22,7 mmol) en THF (90 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 1 h, se repartió entre agua y AE. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando el epóxido del título (4,59 g, rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,35 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 3,38 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,98 (m, 1 H), 2,76 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 5,0, 2,6 Hz, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

72.iv. *Éster bencilico del ácido [(rac)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-3-hidroxi-butil]-carbámico:*

Una solución del intermedio 72.iii (1,97 g, 8,9 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (1,35 g, 8,9 mmol) en EtOH/agua 9:1 (50 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hept/AE, AE), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (2,06 g, rendimiento del 62 %).

EM (IEN, m/z): 373,4 [M+H⁺].

72.v. *Éster bencilico del ácido {2-[(rac)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil}-carbámico:*

Se añadió trifosgeno (598 mg, 2,04 mmol) a una solución del intermedio 72.iv (1,90 g, 5,09 mmol) y Pir (2,05 ml, 5 equiv.) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró y se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con CuSO₄ sat., se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hept/AE, AE), proporcionando el intermedio del título en forma de una espuma incolora (1,28 g, rendimiento del 63 %).

EM (IEN, m/z): 399,2 [M+H⁺].

72.vi. (rac)-5-(3-amino-etil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

5 Una solución del intermedio 72.v (1,28 g, 3,21 mmol) en MeOH (25 ml) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, proporcionando el intermedio del título en forma de una espuma incolora (0,73 g, rendimiento del 86 %).

EM (IEN, m/z): 265,3 [M+H⁺].

72.vii. (rac)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil}-oxazolidin-2-ona:

10 Se añadió gota a gota AcOH glacial (0,031 ml, 0,537 mmol) a una solución enfriada con hielo del intermedio 72.vi (142 mg, 0,537 mmol) en MeOH (2 ml). La solución se calentó a ta y se añadió 2-metoxi-8-vinil-[1,5]naftiridina (100 mg, 0,537 mmol; véase el documento WO 2007/016610). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 70 °C durante 4 h. La mezcla se concentró y se hizo fuertemente básica añadiendo NH₄OH. La mezcla se extrajo con DCM-MeOH 9:1 (3 veces) y las fases org. combinadas se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH/NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (12 mg, rendimiento del 5 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 9,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 451,2 [M+H⁺].

20 **Ejemplo 73*:** **6-((rac)-5-{2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

73.i. Éster bencilico del ácido {(rac)-3-hidroxi-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-butil}-carbámico:

25 Este compuesto se preparó partiendo del intermedio 72.iii (1,97 g, 8,9 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (1,60 g, 8,9 mmol) y usando el protocolo del Ejemplo 72, etapa 72.iv. La cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH/NH₄OH: 1000:50:4) proporcionó el compuesto esperado en forma de un sólido de color beige (2,34 g, rendimiento del 65 %).

EM (IEN, m/z): 402,3 [M+H⁺].

73.ii. Éster bencilico del ácido {2-[(rac)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il)-etil}-carbámico:

30 El intermedio del título se preparó partiendo del intermedio 73.i (2,01 g, 5,0 mmol) y usando el protocolo del Ejemplo 72, etapa 72.v. La cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH/NH₄OH: 1000:50:4) proporcionó el intermedio del título en forma de una espuma incolora (0,71 g, rendimiento del 33 %).

EM (IEN, m/z): 428,1 [M+H⁺].

73.iii. 6-[(rac)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

35 Una mezcla del intermedio 73.ii (700 mg, 1,64 mmol) y Et₃SiH (200 mg, 1,05 equiv.) se disolvió en TFA (5 ml) y se agitó a ta durante 48 h. La mezcla se concentró al vacío, se repartió entre DCM y NH₄OH. La fase acuosa se extrajo una vez más con DCM. Las fases org. combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (1000:200:16 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de una espuma incolora (285 mg, rendimiento del 59 %).

40 EM (IEN, m/z): 294,3 [M+H⁺].

73.iv. 6-((rac)-5-{2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

45 El compuesto del título se preparó partiendo del intermedio 73.iii (222 mg, 0,76 mmol) y 2-metoxi-8-vinil-[1,5]naftiridina (141 mg, 0,76 mmol; véase el documento WO 2007/016610) y usando el protocolo del Ejemplo 72, etapa 72.vii. La cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH/NH₄OH: 1000:100:8) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma incolora (80 mg, rendimiento del 22 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,28 (s a, 1H), 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,75 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 480,3 [M+H⁺].

Ejemplo 74*: 6-((*rac*)-5-[2-[2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

5 El compuesto del título se preparó partiendo del intermedio 73.iii (66 mg, 0,225 mmol) y 7-fluoro-2-metoxi-8-vinil-[1,5]naftiridina (51 mg, 0,225 equiv.; véase el documento WO 2007/016610) y usando el protocolo del Ejemplo 72, etapa 72.vii. La cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH/NH₄OH: 1000:100:8) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (24 mg, rendimiento del 21 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,14 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,04 (m, 3H), 4,63 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,80 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 498,3 [M+H⁺].

Ejemplo 75*: N-{2-[(*rac*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil}-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acetamida:

75.i. (3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metanol:

15 A una suspensión agitada de 3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído (4,05 g, 21,5 mmol; véase el documento WO 2006/032466) en EtOH (150 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió en una porción NaBH₄ (814 mg, 21,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó a 0 °C mediante la adición de HCl 1 M hasta que el desprendimiento de H₂ se detuvo, y después se concentró a presión reducida. Las fases se separaron entre AE y NaHCO₃ ac. sat., la fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el alcohol del título as a dark sólido de color amarillo (2,92 g, rendimiento del 71 %).

20

EM (IEN, m/z): 191,1 [M+H⁺].

75.ii. 8-bromometil-2-metoxi-quinoxalina:

25 A una solución agitada del intermedio 75.i (2,91 g, 15,3 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió gota a gota PBr₃ (1,58 ml, 1,1 equiv.) a ta. Después de agitar durante 30 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE. La fase org. se lavó varias veces con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ con Hept/AE (2:1), proporcionando el bromuro del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,64 g, rendimiento del 68 %).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (s, 1 H), 8,00 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,15 (s, 3 H).

75.iii. (3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acetonitrilo:

35 Se añadió NaCN (633 mg, 12,9 mmol) a una suspensión del intermedio 75.ii (2,18 g, 8,61 mmol) en 4:1 de *i*-PrOH/agua (80 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse a ta, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con AE. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ con Hept/AE (2:1), proporcionando el nitrilo del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,70 g, rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 200,3 [M+H⁺].

75.iv. Ácido (3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acético:

40 Una solución del intermedio 75.iii (400 mg, 2,0 mmol) en HCl conc. se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, el pH se ajustó a 3 usando NH₄OH. La mezcla se extrajo con AE. Parte del material se retiró por cristalización de la solución, que se filtró (fenol correspondiente a través de hidrólisis del grupo MeO). El filtrado se concentró y el producto resultante (0,176 g, rendimiento del 40 %) se usó tal cual en la siguiente etapa.

EM (IEN, m/z): 219,3 [M+H⁺].

75.v. N-{2-[(*rac*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil}-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acetamida:

45 Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I partiendo del intermedio 75.iv (140 mg, 0,642 mmol) y el intermedio 72.vi (188,4 mg, 1 equiv.). La purificación por cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:25:2) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (78 mg, rendimiento del 26 %).

EM (IEN, m/z): 465,2 [M+H⁺].

Ejemplo 76*: {3-[(*rac*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amida del

ácido 6-metoxi-quinolin-4-carboxílico:

76.i. *Éster terc-butílico del ácido [(rac)-4-hidroxi-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-pentil]-carbámico:*

5 Una solución de éster terc-butílico del ácido ((rac)-3-oxirani-propil)-carbámico (1,08 g, 5,34 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (1,01 g, 5,61 mmol) en 9:1 de EtOH/H₂O (20 ml) se calentó a 70 °C durante una noche. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío y se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el intermedio del título en forma de una espuma de color beige (767 mg, rendimiento del 38 %).

EM (IEN, m/z): 382,1 [M+H⁺].

10 76.ii. *Éster terc-butílico del ácido {3-[(rac)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-carbámico:*

15 Una solución del intermedio 76.i (519 mg, 1,36 mmol) y CDI (455 mg, 2 equiv.) en THF anhidro (5,5 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el intermedio del título en forma de una espuma de color blanquecino (412 mg, rendimiento del 74 %).

EM (IEN, m/z): 408,5 [M+H⁺].

76.iii. *6-[(rac)-5-(3-amino-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

20 Una solución del intermedio 76.ii (402 mg, 0,987 mmol) y Et₃SiH (126 mg, 1,1 equiv.) en DCM (4 ml) se disolvió en TFA (4 ml) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y se repartió entre DCM y NH₄OH. La fase ac. se extrajo una vez más con DCM. Las fases org. combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillo (290 mg, rendimiento del 96 %).

EM (IEN, m/z): 308,2 [M+H⁺].

25 76.iv. *{3-[(rac)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amida del ácido 6-metoxi-quinolin-4-carboxílico:*

Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I partiendo del ácido 6-metoxi-4-quinolinacarboxílico (39 mg, 0,192 mmol) y el intermedio 76.iii (59 mg, 0,192 mmol). El residuo se trituró con DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (68 mg, rendimiento del 72 %).

30 EM (IEN, m/z): 493,1 [M+H⁺].

Ejemplo 77*: **6-((rac)-5-{3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

35 Una suspensión del intermedio 76.iii (63 mg, 0,204 mmol), 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (38 mg, 0,204 mmol; véase el documento WO 2006/032466) y 3 A de tamicés moleculares (400 mg) en 3:1 de DCE/MeOH (2 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió NaBH₄, a 0 °C, y la agitación continuó a 0 °C durante 30 min y después a ta durante 35 min. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre 9/1 de DCM/MeOH y NH₄OH. La fase org. se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (74 mg, rendimiento del 75 %).

EM (IEN, m/z): 480,3 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 78*:** **6-((rac)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

45 Una suspensión del intermedio 76.iii (61 mg, 0,20 mmol), 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (41 mg, 0,20 mmol; véase el documento WO 2006/032466) y 3 A de tamicés moleculares (400 mg) en 3:1 de DCE/MeOH (2 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió NaBH₄, a 0 °C, y la agitación continuó a 0 °C durante 30 min y después a ta durante 35 min. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre 9/1 de DCM/MeOH y NH₄OH. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (89 mg, rendimiento del 90 %).

EM (IEN, m/z): 498,2 [M+H⁺].

50 **Ejemplo 79*:** **6-((rac)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

79.i. 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído:

A una solución de DIPA (15,5 ml) en THF (300 ml), enfriado a -78 °C, se le añadió *n*-BuLi (2,35 *N* en hexanos, 44 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a esta temperatura antes de calentarse a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 15 min antes de enfriarse a -78 °C. Se añadió 3-fluoro-6-metoxi-quinolina (15 g, 84,7 mmol; véase el documento WO 2006/058700) en THF (aclorado de 50 ml + 10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a -78 °C. Se añadió rápidamente DMF (3 ml, 1,2 equiv.) (en un min). Después de 45 min, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo 1-propanol (8 ml). La mezcla se calentó a ta y se extrajo dos veces con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró en Hept, dando el intermedio del título en forma de un sólido de color naranja (9,0 g, rendimiento del 52 %).

79.ii. 6-((*rac*)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una suspensión del intermedio 76.iii (25 mg, 0,081 mmol), intermedio 79.i (18 mg, 0,089 mmol) y 3 A de tamices moleculares (200 mg) en 3:1 de DCE/MeOH (2 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió NaBH₄, a 0 °C, y la agitación continuó a 0 °C durante 30 min y después a ta durante 35 min. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre 9/1 de DCM/MeOH y NH₄OH. La fase org. se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (12 mg, rendimiento del 30 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,62 (m, 2H), 7,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 6,90 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,23 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,52 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,71 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 497,2 [M+H⁺].

Ejemplo 80*: *N*-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-4-[(*RS*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-butiramida:

80.i. (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido hex-5-enoico:

A una suspensión de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamina (1,5 g, 8,56 mmol) y TEA (1,55 ml, 1,3 equiv.) en DCM (8,5 ml) se le añadió cloruro de 5-hexenoílo (1,36 g, 1,2 equiv.) en DCM (1,5 ml) a ta. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a ta durante 20 h. Después, la mezcla se lavó con agua. La fase org. se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillo (1,66 g, rendimiento del 71 %).

EM (IEN, m/z): 272,2 [M+H⁺].

80.ii. (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (*rac*)-5,6-dihidroxi-hexanoico:

El diol del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento L partiendo del intermedio 80.i (1,61 g, 5,94 mmol). El producto se cristalizó en DCM, dando el intermedio deseado en forma de un sólido incoloro (1,45 g, rendimiento del 80 %).

EM (IEN, m/z): 306,2 [M+H⁺].

80.iii. (*rac*)-2-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilcarbamoil)-pentil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:

Se añadió gota a gota una solución de *p*-TsCl (918 mg, 4,81 mmol) en DCM (3 ml) a una solución del intermedio 80.ii (1,40, 4,59 mmol) en DCM (30 ml) y Pir (2,8 ml) a 5 °C. La mezcla se agitó a ta durante 16 h, se vertió en HCl 1 M y se extrajo con DCM. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el intermedio del título en forma de una espuma incolora (1,35 g, rendimiento del 64 %).

EM (IEN, m/z): 459,8 [M+H⁺].

80.iv. *N*-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-4-(*rac*)-oxiranil-butiramida:

Se añadió NaOH 2 M (2 ml) a una solución del intermedio 80.iii (1,32 g, 2,88 mmol) en THF (4 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 1 h y se repartió entre agua y AE. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (514 mg, rendimiento del 62 %).

EM (IEN, m/z): 288,3 [M+H⁺].

80.v. (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (*rac*)-5-hidroxi-6-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-hexanoico:

Una solución del intermedio 80.iv (484 mg, 1,69 mmol) y 6-amino4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona (304 mg, 1,69 mmol) en 9:1 de EtOH/agua (10 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH), proporcionando el intermedio del título en forma de una espuma de color amarillo (250 mg, rendimiento del 32 %).

5 EM (IEN, m/z): 468,2 [M+H⁺].

80.vi. *N*-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-4-[(*RS*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-butiramida:

10 Una solución del intermedio 80.v (242 mg, 0,52 mmol) y CDI (173 mg, 2 equiv.) en THF anhid. (20 ml) se calentó a 50 °C durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre DCM y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (75 mg, rendimiento del 29 %).

15 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 494,1 [M+H⁺].

Ejemplo 81*: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona:

81.i. *N*¹-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etano-1,2-diamina:

20 Una mezcla de 8-cloro-2-metoxi-1,5-naftiridina (1,71 g, 8,81 mmol) y etilendiamina (1,18 ml, 2 equiv.) se calentó lentamente a 80 °C durante 1 h y posteriormente hasta 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la solución de color amarillo se recogió en DCM y se lavó sucesivamente con NaHCO₃. La fase ac. se extrajo de nuevo con DCM (3 veces) y las fases org. combinadas se concentraron, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,98 g, rendimiento del 51 %).

25 EM (IEN, m/z): 219,4 [M+H⁺].

81.ii. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona:

30 Una solución del intermedio 1.ii (80 mg, 0,243 mmol) y el intermedio 81.i (133 mg, 2,5 equiv.) en DMSO seco (2,5 ml) se calentó a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía con (DCM-MeOH-NH₄OH, 1000-50-4 - 1000-100-8), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (57 mg, rendimiento del 52 %).

EM (IEN, m/z): 452,1 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 82:** [2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico:

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

40 A una solución de (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (985 mg, 3,92 mmol) en 1:1 de agua/MeCN (20 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron diacetoxiidobenceno (2,83 g, 2,2 equiv.) y TEMPO (122 mg, 0,2 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a ta durante una noche. Se añadieron AE y Na₂CO₃ sat. y las fases se separaron. La fase ac. se lavó una vez más con AE y después se acidificó cuidadosamente con HCl 1 M. Después, la fase de agua se extrajo dos veces con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (847 mg, rendimiento del 81 %).

EM (IEN, m/z): 266,3 [M+H⁺].

45 82.ii. [2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico:

50 A una solución del intermedio 81.i (52 mg, 0,24 mmol), intermedio 82.i (64 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,159 ml, 4 equiv.) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (183 mg, 2 equiv.). La solución resultante se agitó a ta durante 48 h. Se añadieron AE y agua y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo con AE y los extractos org. combinados se lavaron con salmuera/agua (3 veces), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (1000/50/4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el compuesto del título en

forma de un sólido de color beige pálido (41 mg, rendimiento del 37 %).

EM (IEN, m/z): 466,1 [M+H⁺].

Ejemplo 83: (S)-2-[[[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

5 **83.i. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carbaldehído:**

Una solución de cloruro de oxalilo (0,229 ml, 2,71 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota DMSO (0,395 ml, 5,572 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a esta temperatura y después se añadió gota a gota una suspensión de (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroxiometil-oxazolidin-2-ona (400 mg, 1,59 mmol) en DCM (6 ml) en 1 min. La agitación continuó durante 20 min. Se añadió TEA (0,665 ml, 4,78 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min, y después se dejó calentar a 0 °C. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró con una temperatura de baño por debajo de 30 °C. El residuo se repartió entre agua y AE y la fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró con una temperatura de baño por debajo de 30 °C. El intermedio altamente inestable se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

83.ii. Éster bencilico del ácido [(S)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilcarbamoil)-etil]-carbámico:

15 Una mezcla de *N*-benciloxicarbonilalanina amida (800 mg, 3,60 mmol), Cs₂CO₃ (1,44 g), *rac*-BINAP (162 mg) y Pd₂(dba)₃ (65 mg) en dioxano (50 ml) se sonicó durante 10 min (intercambio de ligando; la mezcla se volvió de color púrpura a naranja). Se añadió 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (861 mg, 1 equiv.; véase el documento WO 2006/032466) y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con AE. Los extractos orgánicos se lavaron con NH₄Cl y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de Hex/AE), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillo (1,27 g, rendimiento del 93 %).

EM (IEN, m/z): 380,8 [M+H⁺].

83.iii. (S)-2-amino-N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:

25 Una solución del intermedio 83.ii (1,02 g, 2,68 mmol) en MeOH (25 ml) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ (142 mg) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (1000:50:4 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (0,564 g, rendimiento del 85 %).

EM (IEN, m/z): 246,9 [M+H⁺].

30 **83.iv. (S)-2-[[[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida:**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (9 mg, rendimiento del 6 %) usando el procedimiento K y partiendo del intermedio 83.iii (80 mg) y el intermedio 83.i (81 mg).

EM (IEN, m/z): 480,0 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 84: 2-[[[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida:**

84.i. 2-cloro-N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida:

40 A una solución de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamina (553 mg, 3,16 mmol) en THF (45 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (390 mg, 1,1 equiv.) a 0 °C. La suspensión de color pardo resultante se agitó a ta durante 1,5 h y después se añadió gota a gota a una solución de cloroacetato de etilo (387 mg, 1 equiv.) en THF (30 ml) a -5 °C. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó adicionalmente durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó adicionalmente a AV, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (357 mg, rendimiento del 45 %).

EM (IEN, m/z): 252,1 [M+H⁺].

45 **84.ii. 2-[[[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida:**

Una solución del intermedio 84.i (157 mg, 0,624 mmol) y el intermedio 3.i (312 mg, 2 equiv.) en THF (3 ml) se calentó a 50 °C durante 16 h, después a 60 °C durante 48 h y después a 70 °C durante 48 h. La mezcla se concentró y el residuo se cristalizó en MeOH/Et₂O (3/1), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (220 mg, rendimiento del 76 %).

50 EM (IEN, m/z): 466,2 [M+H⁺].

Ejemplo 85: 2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-N-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-acetamida:*85.i. Éster etílico del ácido 3-(6-metoxi-quinolin-4-il)-propiónico:*

5 Una solución del intermedio 2.i (1,0 g, 3,9 mmol) en EtOH/AcOH 9:1 (50 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (10 %, 0,1 equiv.) en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaOH 1 M y AE. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el intermedio deseado en forma de un sólido de color beige (1,1 g, cuant.).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,04 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

10 85.ii. Ácido 3-(6-metoxi-quinolin-4-il)-propiónico:

Una solución del intermedio 85.i (1,1 g, 3,9 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento F. El ácido deseado se aisló en forma de un sólido de color beige (0,7 g, rendimiento del 72 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 12,28 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

15 EM (IEN, m/z): 232,3 [M+H⁺].

85.iii. 2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etilamina:

20 Una suspensión del intermedio 85.ii (0,7 g, 3 mmol) en benceno (30 ml) se trató secuencialmente con TEA (0,367 g, 3,6 mmol) y DPPA (0,916 g, 3,3 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a ta y se diluyó con AE. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El intermedio isocianato se disolvió en THF (30 ml) y NaOH 1 M (15 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 45 min, se diluyó con agua y se extrajo con AE (2 veces 20 ml) y cloroformo (2 veces 20 ml). Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, dando la amina deseada en forma de un aceite de color amarillo (0,66 g, rendimiento del 100 %).

25 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 3,92 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 3,29 (a, 2H), 3,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 203,2 [M+H⁺].

85.iv. Éster etílico del ácido [(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-acético:

30 Una solución de (R)-4-cloro-3-hidroxitirato de etilo (5,0 g, 30 mmol) e isocianato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo (5,3 g, 30 mmol) en benceno (150 ml) se agitó a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en AE y se lavó dos veces con salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (9:1 a 1:1 de hept/AE), dando el carbamato deseado (8,3 g, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. Este intermedio se disolvió en DMF (40 ml) y se trató con K₂CO₃ (3,3 g, 24 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a ta durante 20 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE. Las fases org. se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (2:1 de Hept/AE, 1:1), dando la oxazolidinona deseada (0,96 g, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color naranja.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,18 (m, 7H), 3,72 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 16,4, 7,9 Hz, 1H), 1,27 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 308,3 [M+H⁺].

40 85.v. Ácido [(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-acético:

Una suspensión del intermedio 85.v (0,097 g, 0,3 mmol) en HCl 4 N (1,2 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h y a 60 °C durante 90 min. Se añadió dioxano (0,4 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 90 min. Se añadió agua y la fase ac. se extrajo con 9:1 de DCM/MeOH. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el ácido deseado (0,08 g, rendimiento del 89 %) en forma de una espuma de color pardo.

45 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,7,8 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 280,3 [M+H⁺].

85.vi. 2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-N-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-acetamida:

El intermedio 85.iii (0,036 g, 0,18 mmol) y el intermedio 85.v (0,05 g, 0,18 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento I. El compuesto del título se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma de color beige (0,04 g, rendimiento del 48 %)

5 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 4,08 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,60 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 464,4 [M+H⁺].

Ejemplo 86*: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-([3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona:

10 86.i. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-metilaminometil-oxazolidin-2-ona: Este compuesto (0,34 g, aceite de color amarillento) se obtuvo partiendo de éster bencílico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (0,383 g, 1,5 mmol) y éster terc-butílico del ácido ((S)-3-cloro-2-hidroxi-propil)-metil-carbámico (preparado a partir de (S)-epiclorhidrina de forma análoga al Ejemplo 11, etapa 11.i; 0,336 g, 1,5 mmol) siguiendo secuencialmente los procedimientos C, D y E.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,99 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

86.ii. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-([3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil-oxazolidin-2-ona:

20 Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento I partiendo del intermedio 86.i (0,1 g, 0,38 mmol) y el intermedio 35.i (0,085 g, 0,38 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH) en forma de un aceite amarillento (0,082 g, rendimiento del 46 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,66 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 4,20 (s, 4 H), 3,94 (m, 5 H), 3,71 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1 H), 3,02 (m, 2 H), 2,71 (m, 2 H), 2,55 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,89 (m, 2 H).

EM (IEN, m/z): 464,4 [M+H⁺].

Ejemplo 87: N-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-N-metil-propionamida:

30 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento H partiendo del intermedio 13.i (0,050 g, 0,2 mmol) y el intermedio 28.i (0,049 g, 0,2 mmol). El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 19:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) seguido de cristalización en éter/MeOH en forma de un sólido incoloro (0,072 g, rendimiento del 75 %).

EM (IEN, m/z): 452,3 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 88:** 2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-N-[(R)-2-hidroxi-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-N-metil-acetamida:

88.i. (1RS)-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-2-metilamino-etanol:

40 Una solución de (rac)-2-metoxi-8-oxirani-quinoxalina (véase el documento WO 2006/021448; 0,505 g, 2,5 mmol) y metilamina (solución al 33 % en MeOH, 1 ml) en EtOH/H₂O (9:1, 5 ml) se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (9:1 de AE/MeOH, 4:1 + NH₄OH al 1 %), dando el amino alcohol del título (0,24 g, 41 %) en forma de un sólido de color beige.

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,58 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 7,6 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 12,3, 4,1 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 12,3, 8,5 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 234,1 [M+H⁺].

45 88.ii. 2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-N-[(R)-2-hidroxi-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-N-metil-acetamida:

El intermedio 88.i (0,117 g, 0,5 mmol) y el intermedio 85.v (0,14 g, 0,5 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento H. El compuesto del título se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma de color beige (0,187 g, rendimiento del 76 %).

EM (IEN, m/z): 495,2 [M+H⁺].

Ejemplo 89: 6-((R)-5-(((2RS)-2-amino-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

89.i. Éster *terc-butílico* del ácido (1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-(2RS)-[[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-etil)-carbámico:

- 5 El intermedio 70.i (0,2 g, 0,6 mmol) y el intermedio 5.v (0,17 g, 0,6 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (19:1 de DCM/MeOH, 9:1+ NH₄OH al 0,5 %) en forma de un aceite amarillento (0,1 g, rendimiento del 28 %).

EM (IEN, m/z): 595,3 [M+H⁺].

10 89.ii. 6-((R)-5-(((2RS)-amino-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino)-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

El grupo Boc del intermedio 89.i (0,1 g, 0,17 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. El producto se aisló después de la cromatografía sobre SiO₂ (19:1 de DCM/MeOH, 9:1 + NH₄OH al 0,5 %) en forma de una espuma de color amarillento (0,034 g, rendimiento del 41 %).

- 15 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,55 (a, 1H), 8,65 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,75 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,59 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 495,2 [M+H⁺].

Ejemplo 90*: 6-((RS)-5-{3-[(6-fluoro-quinolin-5-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

20 90.i. 6-fluoro-quinolin-5-carbaldehído:

- 25 A una solución de DIPA (1,1 ml, 7,75 mmol) en THF (820 ml) enfriado a -78 °C, se le añadió *n*-BuLi (2,5 N en hexanos, 3 ml). La mezcla se agitó 5 minutos a esta temperatura y se calentó en un baño de hielo. Después de 10 min, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 3-fluoro-6-metoxi-quinolina (véase el documento WO 2005/054232; 0,95 g, 6,46 mmol) en THF (aclorado 8 + 2 ml). La reacción continuó durante 4 h. Se añadió DMF (0,75 ml, 9,68 mmol). La mezcla se agitó 30 min a -78 °C. La mezcla se calentó a ta, se agitó durante 30 min más y se añadió agua (20 ml). Las dos fases se decantaron. La fase ac. se extrajo con AE (2 x 50 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (1-1 de Hept-AE), proporcionando en primer lugar el material de partida y después el aldehído esperado (0,17 g) en forma de una mezcla 2-1 con su regioisómero.

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,76 (s, 2/3 H), 10,48 (s, 1/3 H), 9,59 (m, 2/3 H), 8,94 (m, 1 H), 8,65 (d, J = 6,7 Hz, 1/3 H), 8,37 (ddd, J = 9,1, 5,3, 0,6 Hz, 2/3 H), 8,13 (m, 2/3 H), 7,50 (m, 5/3 H).

90.ii. 6-((RS)-5-{3-[(6-fluoro-quinolin-5-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 35 Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento J mediante el acoplamiento del intermedio 90.i (18 mg, 0,089 mmol) con el intermedio 76.iii (25 mg, 0,081 mmol) en forma de un sólido incoloro (5 mg, rendimiento del 13 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,89 (dd, J = 4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,52 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,05 (dd, J = 9,4,5,6 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,24 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,70 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 467,2 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 91: N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-(((R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-acetamida:**

91.i. 2-cloro-N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida:

- 45 A una solución de 6-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina (553 mg, 3,116 mmol) en THF (45 ml) se le añadió *t*-BuOK (390 mg, 1,1 equiv.) a 0 °C. La suspensión de color pardo resultante se agitó a ta durante 1,5 h y después se añadió gota a gota a una solución de cloroacetato de etilo (0,337 ml, 1 equiv.) en THF (30 ml) a -5 °C. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó adicionalmente durante 3 h. Se añadió agua y el disolvente se retiró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó adicionalmente a AV, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (357 mg, rendimiento del 45 %).

EM (IEN, m/z): 252,1 [M+H⁺].

91.ii. *N*-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il-2-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-acetamida:

Una solución del intermedio 91.i (54 mg, 0,215 mmol) y el intermedio 4 v. (1 equiv.) en THF (1 ml) se calentó a 70 °C durante 4 días. Se añadió más cantidad de amina (1 equiv.) y MeCN (1 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a 70 °C durante 5 días. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (DCM/MeOH/NH₄OH: 1000/25/2 - 1000/100/8), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (33 mg, rendimiento del 31 %).

EM (IEN, m/z): 495,2 [M+H⁺].

Ejemplo 92*: (*R**)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{2-[[*(R**)-2-hidroxi-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etilaminol-etil]-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 72.vi (262 mg, 1 mmol) y rac-2-metoxi-8-oxiranil-quinoxalina (preparada como en el documento WO 2004/002490; 200 mg, 1 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento A. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un aceite amarillento (180 mg, rendimiento del 39 %).

EM (IEN, m/z): 467,3 [M+H⁺].

Ejemplo 93: *N*-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-*N*-metil-2-[[*(R)*]-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida:

93.i. (*R*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-metilamino-etanol:

Una solución de (*R*)-2-metoxi-8-oxiranil-[1,5]naftiridina (preparada como en el documento WO 02/08224, 0,1 g, 0,49 mmol) en EtOH/H₂O (9:1, 3 ml) se trató con metilamina (solución al 33 % en EtOH, 0,5 ml) y se calentó en un matraz cerrado herméticamente a 80 °C durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por FC (9:1 de AE/MeOH, 4:1, 2:1, +NH₄OH al 1 %), dando el aminoalcohol deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,077 g, rendimiento del 67 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,74 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 12,6, 3,2 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 12,3, 8,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 234,2 [M+H⁺].

93.ii. Éster terc-butílico del ácido (3*R*)-hidroxi-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-butírico:

Se acoplaron éster terc-butílico del ácido (*R*)-oxiranil-acético (preparado como en J. Am. Chem. Soc. (2000), 122, 11090; 0,5 g, 3,2 mmol) y 6-amino-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona (0,577 g, 3,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento A. El intermedio del título se aisló después del análisis por FC (1:2 de Hept/AE, AE) en forma de un sólido de color pardo claro (0,6 g, rendimiento del 57 %).

EM (IEN, m/z): 339,3 [M+H⁺].

93.iii. Éster terc-butílico del ácido (*R*)-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acético:

Partiendo del intermedio 93.ii (0,6 g, 1,8 mmol) y siguiendo el procedimiento B, la oxazolidinona deseada se aisló después del análisis por FC (1:1 de Hept/AE, AE) en forma de un sólido de color beige (0,248 g, rendimiento del 38 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,11 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 365,2 [M+H⁺].

93.iv. Ácido (*R*)-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acético:

Una solución del intermedio 93.iii (0,248 g, 0,68 mmol) en DCM (1,5 ml) se trató con Et₃SiH (0,12 ml, 0,75 mmol) y TFA (1,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h, se concentró al vacío y se repartió entre DCM y agua (15 ml cada vez). La fase ac. se extrajo una vez más con DCM y las fases org. combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, dando el ácido del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,178 g, rendimiento del 85 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 12,55 (m, 1H), 10,53 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,12 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,82 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 309,2 [M+H⁺].

93.v. *N-[(R)-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-N-metil-2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida:*

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 93.iv (0,055 g, 0,178 mmol) y el intermedio 93.i (0,041 g, 0,178 mmol) siguiendo el procedimiento H. El compuesto se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido incoloro (0,073 g, rendimiento del 79 %).

EM (IEN, m/z): 524,1 [M+H⁺].

Ejemplo 94: **(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propoximetil]-oxazolidin-2-ona:**

94.i. (3S)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-prop-2-iniloximetil-oxazolidin-2-ona: Una solución de (3S)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (preparada de forma análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i (0,502 g, 2 mmol) y bromuro de propargilo (solución al 80 % en tolueno, 0,237 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una dispersión de NaH (55 % en aceite mineral, 100 mg, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a ta durante 4 h y se repartió entre éter y agua. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se purificó por FC (2:1 de Hept/AE, 1:1), dando un aceite incoloro (0,565 g, rendimiento del 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin caracterización.

94.ii. (3S)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-prop-2-iniloximetil]-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 94.i (0,565 g, 1,95 mmol) y 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (0,454 g, 1,9 mmol) en DMF (10 ml) y TEA (1,6 ml) se purgó con N₂ durante 15 min. Se añadieron CuI (0,04 g) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,066 g) y la mezcla se agitó a ta durante 5 h y a 50 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo varias veces con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto se purificó por FC (1:1 de Hept/AE, AE) y se aislaron en forma de un sólido incoloro (0,3 g, rendimiento del 35 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (m, 5H), 4,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 448,5 [M+H⁺].

94.iii. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propoximetil]-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 94.ii (0,1 g, 0,223 mmol) en MeOH/THF (1:1, 20 ml) se hidrogenó a 1 bar de H₂ sobre Pd/C (10 %, 24 mg) durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró. El producto se purificó por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH), dando un aceite incoloro (0,075 g, rendimiento del 74 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,09 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 452,2 [M+H⁺].

Ejemplo 95*: **rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-aliloximetil]-oxazolidin-2-ona:**

95.i. 5-[3-(dibutil-pentil-estannanil)-aliloximetil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

Una solución de rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (preparada de forma análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i; 0,852 g, 3,4 mmol) y tributil-(3-cloro-propenil)-estannano (preparado de acuerdo con J. Org. Chem. (2000), 65, 7070; 1,2 g, 3,4 mmol) en DMF (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una dispersión de NaH (50 % en aceite mineral, 325 mg, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a ta durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se purificó por FC (2:1 de Hept/AE), dando un aceite de color amarillo (1,06 g, rendimiento del 53 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,22 (m, 6H), 4,03 (m, 5H), 3,86 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 3,66 (m, 3H), 1,49 (m, 6H), 1,30 (m, 6H), 0,89 (m, 15H).

95.ii. rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-aliloximetil]-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 95.i (1 g, 1,68 mmol) y 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (403 mg, 1,68 mmol, 1 equiv.) en DMF (7 ml) se desgasificó burbujeando N₂ a través durante 30 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (60 mg, 0,05 equiv.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4,5 h. La solución se enfrió a ta y se repartió entre AE (100 ml) y agua

(100 ml). La fase ac. se lavó dos veces más con AE (2 x 80 ml) y las fases org. se lavaron con agua (4 x 80 ml) y con salmuera (80 ml). Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por FC (1:1 de Hept/AE, AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (0,49 g, rendimiento del 65 %).

- 5 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 4,90 (a, 1H), 4,35 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 2H), 4,19 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 450,3 [M+H⁺].

- 10 **Ejemplo 96: N-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida:**

96.i. *Éster etílico del ácido 3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:*

Una solución del intermedio 1.v (2,58 g, 10 mmol) en MeOH (250 ml) se trató con Pd/C (10 %, 1 g) y se hidrogenó (1 bar de H₂) durante 2,5 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, dando el intermedio del título en forma de un aceite de color parduzco (2,6 g, rendimiento del 100 %).

- 15 EM (IEN, m/z): 261,2 [M+H⁺].

96.ii. *Ácido 3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:*

El compuesto del título (1,8 g, rendimiento del 78 %) se obtuvo partiendo del intermedio 96.i (2,6 g, 10 mmol) y siguiendo el procedimiento F.

- 20 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,9 Hz, 2H).

96.iii. *2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamina:*

- 25 Una suspensión del intermedio 96.ii (1,8 g, 7,7 mmol) en benceno (80 ml) se trató secuencialmente con TEA (1,3 ml, 9,3 mmol) y DPPA (1,85 ml, 8,5 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió a ta y se diluyó con AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en THF (80 ml), se añadió NaOH (1 M, 40 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con AE (2 x 40 ml) y cloroformo (2 x 40 ml). Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por FC (9:1 de AE/MeOH, 4:1 + NH₄OH al 1 %), dando el intermedio del título en forma de un aceite amarillento (0,8 g, rendimiento del 51 %).

- 30 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,98 (m, 2H).

96.iv. *N-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida:*

- 35 El intermedio 96.iii (0,07 g, 0,35 mmol) y el intermedio 93.iv (0,055 g, 0,178 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento H. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillento (0,07 g, rendimiento del 79 %).

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,54 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,9 (m, 1H), 4,09 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,59 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 494,1 [M+H⁺].

- 40 **Ejemplo 97*: (R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((R*)-1-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)etilamino]-etil]-oxazolidin-2-ona:**

97.i. *Éster bencílico del ácido (4-bromo-but-2-enil)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico:*

- 45 Una solución de éster bencílico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (5 g, 17,5 mmol) en THF seco (85 ml) se enfrió a -78 °C. A esta temperatura se añadió gota a gota n-BuLi (solución 2,5 M en hexanos, 14 ml) y la solución transparente se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota una solución de E-1,4-dibromobut-2-eno (4,9 g, 23 mmol) en THF (42 ml) y la mezcla lentamente dejó calentar a ta. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con AE. Los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto se purificó por FC (9:1 de Hept/AE, 4:1) y se obtuvo en forma de un aceite de color verduzco (2,88 g, rendimiento del 38 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa a pesar de cierta contaminación con el material de partida.

EM (IEN, m/z): 418,1 [M+H⁺].

97.ii. Éster benílico del ácido rac-(4-bromo-2,3-dihidroxi-butil)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico:

Una solución del intermedio 97.i (2,88 g, 6,9 mmol) en DCM (22 ml) y agua (6 ml) se trató con NMO hidrato (917 mg, 1,1 equiv.) y K₂OsO₄ dihidrato (12 mg). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante una noche. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto se purificó por FC (2:1 de Hept/AE, AE), dando el diol del título en forma de un aceite de color parduzco (0,72 g, rendimiento del 23 %).

EM (IEN, m/z): 454,1 [M+H⁺].

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

Una solución del intermedio 97.ii (0,72 g, 1,6 mmol) en MeOH (5,5 ml) se trató con NaOMe (86 mg, 1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en AE y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se cristalizó en AE y éter, dando el epóxido del título en forma de un sólido de color parduzco (0,26 g, rendimiento del 63 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,21 (d, J = 2,1 Hz, 4H), 4,11 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,83 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 5,0, 2,6 Hz, 1H). EM (IEN, m/z): 264,5 [M+H⁺].

97.iv. (R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((R*)-1-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil)-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 97.iii (0,1 g, 0,38 mmol) y el intermedio 96.iii (0,077 g, 0,38 mmol) en EtOH/H₂O (9:1, 3 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de un aceite de color oscuro (0,055 g, rendimiento del 31 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 476,2 [M+H⁺].

Ejemplo 98*: (R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((R*)-1-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etilamino]-etil)-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 97.iii (0,08 g, 0,3 mmol) y 2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etilamina (preparada de acuerdo con *J. Chem. Soc.* (1947), 1684; 0,061 g, 0,3 mmol) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 97, etapa 97.iv. El producto se aisló en forma de un sólido de color pardo (0,015 g, rendimiento del 10 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,18 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 466,1 [M+H⁺].

Ejemplo 99*: (R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((R*)-1-hidroxi-2-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-metil-amino]-etil)-oxazolidin-2-ona:

99.i. [2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-metil-amina:

Una solución de 2-metoxi-8-vinil-[1,5]naftiridina (preparada como en el documento WO 02/08224; 0,28 g, 1,5 mmol) en MeOH (6 ml) se trató con clorhidrato de metil amina (0,1 g, 1 equiv.) y se calentó en un matraz cerrado herméticamente a reflujo durante 5 h. Se añadió AcOH (0,9 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, se recogió en amoniaco ac. y se extrajo con DCM/MeOH (9:1). Los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por FC (9:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando la amina del título en forma de un aceite de color pardo (0,06 g, rendimiento del 19 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,58 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

99.ii. (R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((R*)-1-hidroxi-2-[[2-(6 metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-metil-amino]-etil)-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 97.iii (0,074 g, 0,28 mmol) y el intermedio 99.i (0,061 g, 0,28 mmol) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 97, etapa 97.iv. El producto se aisló en forma de un sólido de color pardo (0,023 g, rendimiento del 17 %).

5 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 481,3 [M+H⁺].

Ejemplo 100*: (*R*^{*})-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-(i>R^{*})-5-(1-hidroxi-2-[(*RS*)-2-hidroxi-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-metil-amino)-etil-oxazolidin-2-ona:

10 El producto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (0,12 g, rendimiento del 80 %) partiendo del intermedio 97.iii (0,08 g, 0,3 mmol) y el intermedio 93.i (0,071 g, 0,3 mmol) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 97, etapa 97.iv.

EM (IEN, m/z): 497,4 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 101:** 6-((*S*)-5-((*S*)-1-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

*101.i Éster terc-butílico del ácido [(2*S*,3*S*)-2,3-dihidroxi-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-butil]-carbámico:*

20 Se acoplaron éster terc-butílico del ácido ((*S*)-2-hidroxi-2-(*S*)-oxiranil-etil)-carbámico (preparado de acuerdo con Tetrahedron Lett. (1993), 34, 5545; 1,4 g, 6,9 mmol) y 6-amino-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona (1,49 g, 1,2 equiv.) de acuerdo con el procedimiento A. El intermedio del título se aisló después del análisis por FC (1:2 de Hept/AE, AE) en forma de una espuma de color beige (1,59 g, rendimiento del 59 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,21 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,24 (m, 3H), 5,56 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,35 (m, 10H).

EM (IEN, m/z): 264,4 [M+H⁺].

25 *101.ii. Éster terc-butílico del ácido {(4*S*,5*S*)-2-oxo-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-metil]-[1,3]dioxolan-4-ilmetil}-carbámico:*

30 Una solución del intermedio 101.i (1,57 g, 4,1 mmol) en THF (100 ml) se trató con CDI (0,797 g, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se diluyó con AE y se lavó con agua y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (AE), dando el carbonato del título en forma de una espuma de color beige (1,26 g, rendimiento del 75 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,44 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 1,45 (m, 9H).

EM (IEN, m/z): 410,1 [M+H⁺].

35 *101.iii. Éster terc-butílico del ácido {(*S*)-2-hidroxi-2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-carbámico:*

40 Una solución del intermedio 101.ii (1,26 g, 3 mmol) en DCM (100 ml) se trató con DIPEA (2,6 ml, 5 equiv.) y cloroformiato de metilo (0,6 ml, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se disolvió en MeOH (50 ml) y se añadió K₂CO₃ (0,212 g, 0,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró al vacío y se purificó por cristalización en AE. La oxazolidinona del título se aisló en forma de un sólido incoloro (0,69 g, rendimiento del 55 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,35 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 8,5, 6,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,07 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 410,1 [M+H⁺].

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

El grupo Boc del intermedio 101.iii (0,69 g, 1,69 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. El intermedio deseado se aisló en forma de un sólido incoloro (0,13 g, rendimiento del 25 %).

EM (IEN, m/z): 310,3 [M+H⁺].

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

Se añadió AcOH (0,023 µl, 0,4 mmol) a una solución del intermedio 101.iv (0,123 g, 0,4 mmol) y 2-metoxi-8-vinil-[1,5]naftiridina (0,074 g, 0,4 mmol) en MeOH (3 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche, se diluyó con DCM y se lavó con NH₄OH. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (19:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 0,5 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,035 g, rendimiento del 18 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,72 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 496,4 [M+H⁺].

Ejemplo 102*: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((S)-1-hidroxi-2-[(RS)-2-hidroxi-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etilamino]-etil)-oxazondin-2-ona:

102.i. (S)-5-((S)-2-amino-1-hidroxi-etil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se preparó partiendo de éster terc-butílico del ácido ((S)-2-hidroxi-2-(S)-oxiranil-etil)-carbámico (preparado de acuerdo con Tetrahedron Lett. (1993), 34, 5545; 1,29 g, 6,3 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina siguiendo los procedimientos del Ejemplo 101, etapas 101.1 a 101.iv. La amina deseada se aisló en forma de un sólido incoloro (0,28 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 3,5, 2,3 Hz, 2H).

102.ii. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((S)-1-hidroxi-2-[(RS)-2-hidroxi-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etilamino]-etil)-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 102.i (0,14 g, 0,5 mmol) y 2-metoxi-8-oxiranil-quinoxalina (0,1 g, 0,5 mmol) en EtOH/H₂O (9:1, 3 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de una espuma de color beige (0,02 g, rendimiento del 8 %).

EM (IEN, m/z): 483,3 [M+H⁺].

Ejemplo 103*: 6-((R*)-5-((R*)-1-hidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

103.i. Éster terc-butílico del ácido ((E)-5-bromo-pent-3-enil)-carbámico:

Una solución de éster terc-butílico del ácido ((E)-5-hidroxi-pent-3-enil)-carbámico (27,5 g, 137 mmol) y PPh₃ (39,4 g, 1,1 equiv.) en DCM (1 l) a -40 °C se trató con NBS (27 g, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 min hasta la completa disolución de NBS. La mezcla se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NaHCO₃ (1 l) y se calentó a ta. Las fases se separaron y la fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (2:1 de Hept/AE), dando el bromuro del título en forma de un aceite de color naranja (15,4 g, rendimiento del 43 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,73 (m, 1 H), 4,52 (a, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 2,25 (c, J = 6,2 Hz, 1 H), 1,46 (m, 6 H).

103.ii. Éster terc-butílico del ácido ((R*)-3-hidroxi-3-(R*)-oxiranil-propil)-carbámico:

El intermedio 103.i (2,8 g, 10,6 mmol) se dihidroxiló de acuerdo con el procedimiento L. El epóxido del título (producto de ciclación del intermedio diol) se aisló después del análisis por FC (4:1 de Hept/AE → 1:2) en forma de un aceite incoloro (1,17 g, rendimiento del 51 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,85 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,42 (s, 11H).

103.iii. Éster terc-butílico del ácido [(3R*,4R*)-3,4-dihidroxi-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-pentil]-carbámico:

El intermedio 103.ii (0,94 g, 4,3 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (0,93 g, 1,2 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento A. El amino alcohol del título se aisló después del análisis por FC (AE) en forma de un aceite de color beige (0,95 g, rendimiento del 55 %).

EM (IEN, m/z): 398,2 [M+H⁺].

103.iv. *Éster terc-butílico del ácido {(R*)-3-hidroxi-3-[(R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-carbámico:*

El intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,42 g, rendimiento del 48 %) partiendo del intermedio 103.iii (0,95 g, 2,4 mmol) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101, etapas 101.ii y 101.iii,

- 5 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,54 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,37 (m, 9H).

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

- 10 El grupo Boc del intermedio 103.iv (0,43 g, 1 mmol) se retiró usando el procedimiento E. El amino alcohol del título se aisló en forma de un sólido incoloro (0,14 g, rendimiento del 43 %).

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,55 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,90 (ddd, J = 7,3, 1,2, 0,6 Hz, 2H), 1,74 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 324,2 [M+H⁺].

- 15 103.vi. *6-((R*)-5-((R*)-1-hidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

El intermedio 103.v (40 mg, 0,124 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (23 mg, 0,124 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido incoloro (0,05 g, rendimiento del 82 %).

- 20 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,53 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 4,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 496,4 [M+H⁺].

- 25 **Ejemplo 104*:** *6-((R*)-5-((R*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1-hidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

El intermedio 103.v (100 mg, 0,31 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (64 mg, 0,31 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido incoloro (0,073 g, rendimiento del 46 %).

- 30 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,52 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,98 (m, 4H), 3,73 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 514,2 [M+H⁺].

- Ejemplo 105*:** *(R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((R*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1-hidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona:*

- 35 105.i. *(R*)-5-((R*)-3-amino-1-hidroxi-propil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:*

El amino alcohol del título se obtuvo partiendo del intermedio 103.ii (3,9 g, 18 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (3,3 g, 21,8 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 103, etapas 103.iii a 103.v. El compuesto se aisló en forma de un sólido de color beige (0,93 g, rendimiento del 17 % en todas las etapas).

- 40 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 295,5 [M+H⁺].

105.ii. *(R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((R*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1-hidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona:*

- 45 El intermedio 105.i (923 mg, 3,1 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (647 mg, 3,1 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido de color blanquecino (0,947 g, rendimiento del 62 %).

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,19 (m, 6H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 3,61 (m,

1H), 2,65 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 485,0 [M+H⁺].

Ejemplo 106*: (S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((R*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1-hidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona:

- 5 *106.i. Éster terc-butílico del ácido {(R*)-3-[(R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-3-hidroxi-propil}-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-carbámico:*

Una solución del compuesto del Ejemplo 105 (0,923 g, 1,9 mmol) en DCM (15 ml) se trató con TEA (0,32 ml, 1,2 equiv.) y Boc₂O (0,5 g, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 4 h, se concentró al vacío y se purificó por FC (AE). El intermedio deseado se aisló en forma de una espuma de color amarillento (0,1 g, rendimiento del 100 %).

- 10 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,94 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,29 (m, 9H).

EM (IEN, m/z): 585,2 [M+H⁺].

- 15 *106.ii. (R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1-[(S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-propil éster del ácido 4-nitro-benzoico:*

Una solución del intermedio 106.i (0,205 g, 0,35 mmol), PPh₃ (0,1 g, 1,1 equiv.) y ácido 4-nitrobenzoico (0,072 g, 1,2 equiv.) en THF (2 ml) se trató gota a gota con DIAD (0,09 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante un día, se concentró al vacío y se purificó por FC (2:1 de Hept/AE, 1:1, 1:2), dando el intermedio del título en forma de una espuma de color amarillento (0,24 g, rendimiento del 93 %).

- 20 EM (IEN, m/z): 734,0 [M+H⁺].

106.iii. Éster terc-butílico del ácido {(R)-3-[(S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-3-hidroxi-propil}-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-carbámico:*

- 25 Una solución del intermedio 106.ii (0,23 g, 0,3 mmol) en THF/MeOH/H₂O (2:2:1, 2 ml) se trató con LiOH hidrato (0,018 g, 1,3 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AE y agua, la fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (AE), dando el intermedio del título en forma de una espuma incolora (0,2 g, rendimiento del 100 %).

EM (IEN, m/z): 585,2 [M+H⁺].

106.iv. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((R*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1-hidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona:*

- 30 El grupo protector Boc del intermedio 106.iii (0,2 g, 0,34 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,088 g, rendimiento del 53 %).

- 35 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,81 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,20 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 485,0 [M+H⁺].

Ejemplo 107*: (S*)-5-((R*)-1-amino-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

- 40 Una solución del intermedio 106.i (0,2 g, 0,35 mmol) en THF (2 ml) se trató con iminodicarboxilato de di-terc-butilo (0,114 g, 1,5 equiv.), PPh₃ (0,102 g, 1,1 equiv.) y DIAD (0,09 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante un día, se concentró al vacío y se purificó por FC (2:1 de Hept/AE, 1:1, 2:1). Este intermedio se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró al vacío y se repartió entre DCM y NH₄OH. La fase ac. se extrajo varias veces con 9:1 de DCM/MeOH y la fase org. combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH, 4:1 + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,038 g, rendimiento del 23 %).

- 45 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,19 (m, 6H), 4,03 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,64 (m, 2 H), 1,59 (s, 1H), 1,31 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 484,1 [M+H⁺].

Ejemplo 108: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(E)-4-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-but-2-enil]-oxazolidin-2-ona:*108.i. 4-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-but-2-eniloxi]-6-metoxi-quinolina:*

5 Una solución de 6-metoxi-quinolin-4-ol (0,54 g, 3 mmol) y (E)-4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-but-2-en-1-ol (preparado de acuerdo con J. Am. Chem. Soc. (2001), 123, 9525; 0,53 g, 3 mmol) en THF se trató con PPh₃ (977 mg, 1,2 equiv.) y gota a gota con DIAD (0,77 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 3 días, se concentró al vacío y se purificó por FC (AE), dando el producto en forma de un aceite amarillento (0,73 g, rendimiento del 72 %).

10 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,57 (m, 10H), 7,36 (m, 2H), 6,97 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,92 (m, 2H), 4,79 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,48 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 3,28 (m, 2 H), 2,33 (m, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

108.ii. (E)-(R)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-hex-4-eno-1,2-diol:

15 Una mezcla del intermedio 108.i (0,73 g, 2,2 mmol) en THF/MeOH/AcOH (1:1:1, 20 ml) se calentó a 70 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a ta, se añadió TFA (2 ml) y la agitación continuó durante 2 h a ta. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NH₄OH. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el diol del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, rendimiento del 38 %).

EM (IEN, m/z): 290,2 [M+H⁺].

108.iii. 6-Metoxi-4-(E)-(R)-4-oxiranil-but-2-eniloxi)-quinolina:

20 Se añadió gota a gota una solución de TsCl (0,171 g, 1,05 equiv.) en DCM (2 ml) a una solución del intermedio 108.ii (0,25 g, 0,86 mmol) en Pir (6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con AE y se lavó con HCl 3 M (60 ml). Las fases org. se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió una dispersión de NaH (50 % en aceite mineral, 41 mg, 1 equiv.) y la mezcla se dejó a 4 °C durante una noche (frigorífico). La mezcla se repartió entre AE y agua, la fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se purificó por FC (1:1 de Hex/AE, AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el epóxido del título en forma de un aceite incoloro (0,11 g, rendimiento del 50 %).

25 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,4, 2,9 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,96 (m, 2H), 4,75 (dd, J = 2,9, 1,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,54 (dd, J = 4,7, 2,6 Hz, 1H), 2,42 (m, 2H).

108.iv. (E)-(R)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-hex-4-en-2-ol:

30 El amino alcohol del título se obtuvo partiendo del intermedio 108.iii (0,115 g, 0,424 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (0,064 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento A. El compuesto se aisló en forma de un aceite incoloro (0,088 g, rendimiento del 49 %).

EM (IEN, m/z): 423,3 [M+H⁺].

108.v. (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(E)-4-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-but-2-enil]-oxazolidin-2-ona:

35 El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 108.iv (0,088 g, 0,2 mmol) y siguiendo el procedimiento B. El compuesto se aisló después de la purificación sobre TLC prep. (19:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma de color beige (0,03 g, rendimiento del 32 %).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,59 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,99 (m, 2H), 4,73 (m, 3H), 4,23 (s, 4H), 4,02 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,65 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 449,2 [M+H⁺].

Ejemplo 109*: rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-butil]-oxazolidin-2-ona:*109.i. Rac-5-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:*

45 Una solución de éster bencilico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (0,75 g, 2,6 mmol) y rac-terc-butil-dimetil-(4-oxiranil-butoxi)-silano (preparado de acuerdo con Angew. Chem. (2007), 46, 5896; 0,91 g, 1,5 equiv.) en DMF (8 ml) a 0 °C se trató con una solución 2,2 M de *t*-BuOLi en THF (3,6 ml, 3 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 22 h. Se añadió HCl 1 M (5,3 ml) y la mezcla se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se purificó por FC (1:1 de Hex/AE, 1:2), dando el intermedio del título en forma de un aceite amarillento (0,87 g, rendimiento del 81 %).

EM (IEN, m/z): 408,7 [M+H⁺].

109.ii. *rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(4-hidroxi-butil)-oxazolidin-2-ona:*

5 Una solución del intermedio 109.i (0,87 g, 2,1 mmol) en THF (4 ml) se trató con una solución 1 M de TBAF en THF (2,1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 h, se repartió entre agua y AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hex/AE, AE), dando el alcohol del título en forma de un aceite incoloro (0,29 g, 46 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,01 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 1,69 (m, 6H).

109.iii. *Rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-butil]-oxazolidin-2-ona:*

10 Una solución del intermedio 109.ii (0,29 g, 0,98 mmol) y 6-metoxi-quinolin-4-ol (0,216 g, 1 equiv.) en THF (4 ml) se trató con PPh₃ (313 mg, 1,2 equiv.) y gota a gota con DIAD (0,25 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 3 días, se concentró al vacío y se purificó por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el producto en forma de una espuma de color amarillento (0,3 g, rendimiento del 70 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,3 5 (dd, J = 9,4, 2,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,24 (m, 6H), 4,04 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 2,05 (m, 6H).

EM (IEN, m/z): 451,3 [M+H⁺].

Ejemplo 110*: *rac-3-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-N-(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-N-metil-propionamida:*

20 110.i. *(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-metil-amina:*

Se acoplaron metilamina (2 M en THF, 5 ml) y 3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído (0,94 g, 5 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 2006/021448) de acuerdo con el procedimiento K. La amina del título se aisló en forma de un sólido de color amarillento (0,52 g, rendimiento del 51 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,49 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,46 (d, J = 0,9 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 204,3 [M+H⁺].

110.ii. *(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-metil-amida del ácido pent-4-enoico:*

El intermedio 110.i (0,867 g, 4,2 mmol) y ácido 4-pentenoico (0,427 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento H. La amida del título se aisló en forma de un aceite de color naranja (1,18 g, rendimiento del 97 %).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 5,87 (m, 1H), 5,03 (m, 4H), 4,11 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,48 (m, 4H) (rotámeros).

110.iii. *(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-metil-amida del ácido rac-4,5-dihidroxi-pentanoico:*

El intermedio 110.ii (1,18 g, 4,1 mmol) se dihidroxiló de acuerdo con el procedimiento L. El diol del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH) en forma de un aceite incoloro (1,17 g, rendimiento del 89 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,52 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 7,0, 0,9 Hz, 1H), 5,15 (m, 3H), 4,11 (m, 3H), 3,59 (m, 3H), 3,06 (m, 3H), 2,65 (m, 2H), 1,89 (m, 2H) (rotámeros).

110.iv. *2-Hidroxi-4-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-metil-carbamoil]-butil éster del ácido rac-tolueno-4-sulfónico:*

40 Una solución del intermedio 110.iii (1,17 g, 3,7 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió Pir (0,59 ml, 2 equiv.). Después, se añadió gota a gota una solución de TsCl (0,733 g, 1,05 equiv.) en DCM y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 24 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se aisló después del análisis por FC (1:1 de Hex/AE, AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de un aceite incoloro (0,5 g, rendimiento del 29 %).

EM (IEN, m/z): 474,0 [M+H⁺].

45 110.v. *Rac-3-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-N-(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-N-metil-propionamida:*

Una solución del intermedio 110.iv (0,24 g, 0,5 mmol) y éster bencílico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (0,143 g, 1 equiv.) en DMF (3 ml) se trató con una solución 2,2 M de *t*-BuOLi en THF (0,68 ml, 3 equiv.).

La mezcla se agitó a ta durante 30 h y después se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hept/AE, AE), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,1 g, rendimiento del 42 %).

EM (IEN, m/z): 479,0 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 111*: (R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(R*)-1-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-oxazolidin-2-ona:**

111.i. 5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentanal:

10 Este intermedio se preparó partiendo de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (2 g, 8,3 mmol) y 4-pentin-1-ol (1 ml, 1,3 equiv.) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 29 etapa 29.i y el Ejemplo 33, etapas 33.i y 33.ii. El aldehído del título se aisló en forma de un aceite de color amarillo (1,1 g, rendimiento del 50 % en 3 etapas).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,77 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,18 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 2H), 1,8 (m, 4H).

111.ii. Rac-7-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-hept-1-en-3-ol:

15 Una solución del intermedio 111.i (1,1 g, 4,5 mmol) en THF seco (50 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de vinilmagnesio (1,7 M en THF, 3,17 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó a esta temperatura durante una noche. Se añadió agua y AE y las fases se separaron. La fase org. se lavó con agua y una solución de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hex/AE, AE), dando el alcohol alílico del título en forma de un aceite incoloro (0,22 g, rendimiento del 18 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,10 (dt, J = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 4,09 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,57 (m, 4H).

111.iii. (2S*,3R*)-7-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-heptano-1,2,3-triol:

El intermedio 111.ii (0,43 g, 1,58 mmol) se dihidroxiló de acuerdo con el procedimiento L y el triol deseado se aisló en forma de un aceite incoloro (0,29 g, rendimiento del 60 %) después de la FC (1:1 de Hept/AE, AE/MeOH 9:1).

EM (IEN, m/z): 307,4 [M+H⁺].

25 111.iv. (2S*,3R*)-2,3-dihidroxi-7-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-heptil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:

El intermedio 111.iii (0,29 g, 0,95 mmol) se transformó en el tosilato deseado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 110, etapa 110.iv. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (0,24 g, rendimiento del 55 %).

EM (IEN, m/z): 461,1 [M+H⁺].

111.v. (R*)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-(S*)-oxiranil-pentan-1-ol:

30 Una solución del intermedio 111.iv (0,24 g, 0,52 mmol) en THF (5 ml) se trató con una solución ac. de NaOH (2 N, 0,5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 2,5 h, se diluyó con AE y agua y las fases se separaron. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El epóxido del título se aisló en forma de un aceite amarillento (0,08 g, rendimiento del 53 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,65 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,4, 0,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,62 (m, 3H).

111.vi. (R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(R*)-1-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-oxazolidin-2-ona:

40 Una solución del intermedio 111.v (0,08 g, 0,28 mmol) y éster bencílico del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (0,08 g, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se trató con una solución 2,2 M de *t*-BuOLi en THF (0,47 ml, 3 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 30 h y se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hept/AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,027 g, rendimiento del 21 %).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 4,07 (m, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,61 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 466,2 [M+H⁺].

Ejemplo 112: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-butilamino]-metil]-

oxazolidin-2-ona:

El intermedio 111.i (0,1 g, 0,434 mmol) y el intermedio 3.i (0,11 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento J. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,08 g, rendimiento del 40 %).

- 5 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,23 (m, 5H), 4,05 (m, 4H), 3,77 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 465,3 [M+H⁺].

- 10 **Ejemplo 113: 6-((R)-5-{[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-butilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

El intermedio 111.i (0,08 g, 0,35 mmol) y el intermedio 4.v (0,097 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento J. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) y la cristalización en AE/éter en forma de un sólido incoloro (0,022 g, rendimiento del 13 %).

EM (IEN, m/z): 494,2 [M+H⁺].

- 15 **Ejemplo 114*: (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((RS)-3-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil)-oxazolidin-2-ona:**

114.i. 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-pentan-2-ol:

- 20 Se acoplaron *terc*-butil-dimetil-(3-oxiranil-propoxi)-silano (preparado de acuerdo con Org. Lett. (2005), 7, 4427; 1,6 g, 7,4 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (1,35 g, 8,87 mmol) de acuerdo con el procedimiento A. El amino alcohol del título se aisló después del análisis por FC (4:1 de Hex/AE) en forma de un aceite de color amarillo (2,1 g, rendimiento del 79 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,07 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,56 (m, 3H), 2,83 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,26 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

114.ii. *Rac*-5-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

- 25 Partiendo del intermedio 114.i (2,16 g, 5,87 mmol) y siguiendo el procedimiento B, el intermedio del título se obtuvo después del análisis por FC (2:1 de Hex/AE) en forma de un sólido de color amarillento (1,77 g, rendimiento del 77 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,02 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,64 (m, 3H), 1,77 (m, 4H), 0,89 (m, 9H), 0,06 (m, 6H).

- 30 114.iii. *Rac*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(3-hidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermedio 114.ii (1,77 g, 4,5 mmol) en THF se trató con una solución 1 M de TBAF en THF (5,4 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con AE y se lavó con agua y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El intermedio del título se obtuvo después del análisis por FC (4:1 de Hex/AE, AE) en forma de un aceite incoloro (0,98 g, rendimiento del 78 %).

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,03 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 1,82 (m, 4H).

114.iv. *Rac*-3-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-propionaldehído:

- 40 Una solución del intermedio 114.iii (0,98 g, 3,5 mmol) en DCM a 0 °C se trató secuencialmente con DIPEA (3,6 ml, 21 mmol) y una solución de complejo de Pir.SO₃ (1,1 g, 2 equiv.) en DMSO (4,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El intermedio del título se aisló después del análisis por FC (1:1 de Hex/AE) en forma de un aceite incoloro (0,89 g, rendimiento del 92 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,84 (s, 1 H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,06 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1 H), 2,77 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

- 45 114.v. (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((RS)-3-hidroxi-5-trimetilsilanil-pent-4-inil)-oxazolidin-2-ona:

En un matraz de 2 bocas secado a la llama (25 ml) una solución de TMS acetileno (0,56 ml, 3,8 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a -78 °C. A esta temperatura, se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,4 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min antes de la adición gota a gota de una solución del intermedio 114.iv (0,89 g,

3,2 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, se inactivó mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se repartió entre agua y AE. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El intermedio del título se aisló después del análisis por FC (1:1 de Hept/AE, AE) en forma de un aceite incoloro (0,76 g, rendimiento del 63 %).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,07 (dd, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,04 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,61 (ddd, J = 9,7, 7,0, 2,6 Hz, 1H), 1,93 (m, 4H), 0,16 (m, 9H).

114.vi. (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((RS)-3-hidroxi-pent-4-inil)-oxazolidin-2-ona:

10 Se añadió K₂CO₃ (0,28 g, 1 equiv.) a una solución del intermedio 114.v (0,76 g, 2,02 mmol) en MeOH (20 ml) a ta. La mezcla se agitó durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en AE y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El intermedio se aisló en forma de un aceite incoloro (0,59 g, rendimiento del 97 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 1,95 (m, 4H).

15 114.vii. (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(RS)-3-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pent-4-inil]-oxazolidin-2-ona:

El intermedio 114.vi (0,59 g, 1,9 mmol) se acopló con 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (0,51 g, 2,1 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29, etapa 29.i. El intermedio del título se aisló después del análisis por FC (1:1 de Hept/AE, AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma de color beige (0,67 g, rendimiento del 75 %).

20 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,73 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 4,08 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 9,4, 7,3 Hz, 1H), 1,95 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 462,0 [M+H⁺].

114.viii. (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(RS)-3-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-oxazolidin-2-ona:

25 El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 114.vii (0,65 g, 1,4 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33, etapa 33.i y se aisló después de la FC (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,54 g, rendimiento del 82 %).

30 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,65 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,62 (dd, J = 5,3, 2,1 Hz, 2H), 4,21 (m, 4H), 4,03 (m, 5H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 329,8 [M+H⁺].

Ejemplo 115*: *rac*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-3-oxo-pentil]-oxazolidin-2-ona:

35 Una solución del compuesto del Ejemplo 114 (0,07 g, 0,15 mmol) en DCM (2 ml) se trató con una solución al 15 % de peryodinano de Dess Martin (0,4 ml, 1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con DCM y se lavó con una solución sat. de NaHCO₃. La fase org. se concentró y se purificó por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el compuesto del título en forma de un pegamento de color amarillento (0,061 g, rendimiento del 88 %).

40 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,65 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,52 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,90 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 464,2 [M+H⁺].

Ejemplo 116*: (RS)-5-[(RS)-3-amino-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

116.i. (RS)-5-[(RS)-3-azido-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

45 Una solución del compuesto del Ejemplo 114 (0,5 g, 1,07 mmol) y PPh₃ (0,338 g, 1,2 equiv.) en THF a -10 °C (10 ml) se trató con DPPA (0,279 ml, 1,2 equiv.) y DIAD (0,277 ml, 1,3 equiv.) y la temperatura se elevó lentamente a ta durante 2 h. La mezcla se repartió entre AE y una solución sat. de NaHCO₃. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hex/AE, AE, AE/MeOH), dando la azida deseada (0,628 g, contaminado con PPh₃O) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

EM (IEN, m/z): 491,1 [M+H⁺].

116.ii. (RS)-5-[(RS)-3-amino-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

5 Una solución del intermedio 116.i (0,62 g, 0,6 mmol) en 1:1 de THF/MeOH (20 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (10 %, 0,1 g) y 1 bar de H₂ durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,22 g, 75 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 4,00 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,78 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 1,86 (m, 6H).

EM (IEN, m/z): 465,4 [M+H⁺].

Ejemplo 117*: (RS)-N-[(RS)-1-{2-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil}-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-metanosulfonamida:

15 Una solución del compuesto del Ejemplo 116 (0,05 g, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) a ta se trató secuencialmente con TEA (0,03 ml, 2 equiv.) y MsCl (0,013 ml, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se lavó con agua y se purificó por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,052 g, rendimiento del 89 %).

20 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 4,03 (m, 4H), 3,65 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,86 (m, 6H).

EM (IEN, m/z): 543,3 [M+H⁺].

Ejemplo 118*: N-[(RS)-1-{2-[(RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil}-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-acetamida:

25 Una solución del compuesto del Ejemplo 116 (0,05 g, 0,1 mmol) en DCM (1 ml) a ta se trató secuencialmente con TEA (0,03 ml, 2 equiv.) y AcCl (1,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se lavó con agua (2 ml) y se purificó por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,048 g, rendimiento del 88 %).

30 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,64 (dd, J = 4,4, 0,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,86 (m, 6H).

EM (IEN, m/z): 507,2 [M+H⁺].

Ejemplo 119*: rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-ilmetoxi)-propil]-oxazolidin-2-ona:

35 Una solución del intermedio 114.iii (0,135 g, 0,5 mmol) y 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-quinolina (preparada de acuerdo con el documento WO 2007/081597; 0,14 g, 0,5 mmol) en DMF (3 ml) se trató con una dispersión de NaH (55 % en aceite mineral, 24 mg, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se repartió entre agua y AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (2:1 de hept/AE, 1:1), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0,115 g, rendimiento del 49 %).

40 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,01 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 3,57 (m, 3H), 1,66 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 468,9 [M+H⁺].

Ejemplo 120*: rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinolin-4-ilmetoxi)-propil]-oxazolidin-2-ona:

45 Una solución del intermedio 114.iii (0,135 g, 0,5 mmol) y 4-bromometil-6-metoxiquinolina (preparada de acuerdo con el documento WO 2006/093253; 0,14 g, 0,5 mmol) en DMF (3 ml) se trató con una dispersión de NaH (55 %, 24 mg, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se repartió entre agua y AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (2:1 de Hept/AE, 1:1), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0,051 g, rendimiento del 23 %).

50 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,69 (m, 1H), 7,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 2,9 Hz, 1H),

7,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (m, 3H), 1,76 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 451,2 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 121*:** *rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[3-(6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-propil]-oxazolidin-2-ona:*

Una solución del intermedio 114.iii (0,135 g, 0,5 mmol) y 4-cloro-6-metoxi-quinazolina (0,097 g, 0,5 mmol) en DMF (3 ml) se trató con una dispersión de NaH (55 %, 24 mg, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se repartió entre agua y AE. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (2:1 de Hept/AE, 1:1), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0,14 g, rendimiento del 64 %).

10 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,65 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 4,09 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 3H), 3,69 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 1,95 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 438,2 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 122*:** *6-[(RS)-5-[(RS)-3-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:*

122.i. Rac-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-hept-6-en-3-ol:

Una solución del intermedio 33.ii (1,55 g, 7,17 mmol) en THF seco (60 ml) se enfrió a -75 °C y se añadió gota a gota una solución de bromuro de 3-butenilmagnesio (0,5 M en THF, 14,3 ml, 1 equiv.). La mezcla se agitó a -75 °C durante 3 h y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con AE y los extractos org. se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hex/AE, AE), dando el producto deseado (1,3 g) en una mezcla con el aldehído de partida.

122.ii. Rac-8-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-hept-6-enil]-2-metoxi-[1,5]naftiridina:

25 Una solución del intermedio 122.i (1 g, 3,67 mmol) en THF (20 ml) se trató con imidazol (0,575 g, 2,3 equiv.) y TBDMSCI (1,1 g, 2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se añadió más cantidad de imidazol (0,575 g) y TBDMSCI (1,1 g) y la agitación continuó durante 3 h más. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AE y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hex/AE, AE), dando el producto deseado en forma de un aceite amarillento (1,6 g, rendimiento del 100 %).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,65 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

122.iii. (2RS,5RS)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-7-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-heptano-1,2-diol (mezcla de diastereómeros):

35 El intermedio 122.ii se dihidroxiló de acuerdo con el procedimiento L. El diol del título se aisló después del análisis por FC (1:1 de Hex/AE, AE) en forma de un aceite incoloro (0,93 g, rendimiento del 61 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,66 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 6H), 0,91 (m, 9H), 0,08 (m, 6H).

40 *122.iv. (2RS,5RS)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-7-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-heptil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:*

Una solución del intermedio 122.iii (0,93 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con TsCl de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 110, etapa 110.iv. El tosilato del título se aisló después del análisis por FC (Hex/AE 2,1, 1:1) en forma de un aceite incoloro (0,92 g, rendimiento del 72 %).

45 EM (IEN, m/z): 575,3 [M+H⁺].

122.v. 8-[(RS)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(RS)-oxiranil-pentil]-2-metoxi-[1,5]naftiridina:

El intermedio 122.iv (0,92 g, 2,46 mmol) se transformó en el epóxido del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111, etapa 111.v. El intermedio deseado se aisló después del análisis por FC (2:1 de Hex/AE, 1:1) en forma de un aceite incoloro (0,42 g, rendimiento del 42 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 5,0, 4,1 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 5,0, 2,6 Hz, 1H), 1,78 (m, 6H), 0,91 (m, 9H), 0,06 (s, 6H).

5 122.vi. 6-*[(RS)-5-[(RS)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:

La oxazolidinona del título (aceite de color amarillo; 0,1 g, rendimiento del 31 %) se obtuvo partiendo del intermedio 122.v y éster bencílico del ácido (3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-carbámico (preparado de acuerdo con el procedimiento C; 0,163 g, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 110, etapa 110.v.

EM (IEN, m/z): 609,2 [M+H⁺].

10 122.vii. 6-*[(RS)-5-[(RS)-3-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*:

15 Una solución del intermedio 122.vi (0,1 g, 0,16 mmol) en THF (1 ml) se trató con una solución 1 M de TBAF en THF (0,2 ml, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se repartió entre AE y agua y la fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (19:1 de DCM/MeOH), dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,044 g, rendimiento del 57 %). EM (IEN, m/z): 495,3 [M+H⁺].

Ejemplo 123*: *(RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(RS)-2-hidroxi-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-oxazolidin-2-ona*:

20 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color parduzco (0,016 g) partiendo del intermedio 111.i (0,54 g, 2,34 mmol) y bromuro de alil magnesio siguiendo los procedimientos del Ejemplo 122, etapas 122.i a 122.vii.

EM (IEN, m/z): 466,2 [M+H⁺].

Ejemplo 124*: *rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-oxazolidin-2-ona*:

124.i. 6-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-hexanal:

25 El intermedio del título se obtuvo partiendo de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (4 g, 16,7 mmol) y hex-5-in-1-ol (2,7 g, 1,65 equiv.) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 29, etapa 29.i y el Ejemplo 33, etapas 33.i y 33.ii. El aldehído del título se aisló en forma de un líquido amarillento (1,2 g, rendimiento del 42 % en 3 etapas).

30 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 9,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,41 (td, J = 7,3, 1,8 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 259,3 [M+H⁺].

124.ii. 8-hept-6-enil-2-metoxi-[1,5]naftiridina:

35 Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,19 g, 3,3 mmol, 1,25 equiv.) en THF (8 ml). Se añadió en una porción *t*-BuOK (373 mg, 3,3 mmol, 1,25 equiv.) y la suspensión de color amarillo se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución del intermedio 124.i (685 mg, 2,6 mmol) en THF (8 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se añadió éter (25 ml) y la mezcla se lavó con agua (40 ml) y sat. NH₄Cl (40 ml). La fase ac. se lavó una vez de nuevo con éter (30 ml). Las fases org. se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por FC (4:1 de Hept/AE, 2:1, 1:1), dando el intermedio del título en forma de un líquido amarillento (0,39 g, rendimiento del 57 %). También se recuperaron 0,15 g (22 %) del aldehído de partida. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,07 (m, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,47 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 257,3 [M+H⁺].

124.iii. *Rac-7-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-heptano-1,2-diol*:

45 El intermedio 124.ii (0,39 g, 1,5 mmol) se dihidroxiló de acuerdo con el procedimiento L. El intermedio del título se aisló en forma de un aceite amarillento (0,46 g, rendimiento del 100 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,64 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,05 (a, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,45 (m, 6H).

EM (IEN, m/z): 291,5 [M+H⁺].

124.iv. Rac-2-metoxi-8-(5-oxiranil-pentil)-[1,5]naftiridina:

El epóxido del título se obtuvo partiendo del intermedio 124.iii (0,47 g, 1,6 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 110, etapa 110.iv y el Ejemplo 111, etapa 111.v. El compuesto se aisló en forma de un aceite amarillento (0,28 g, rendimiento del 64 % en 2 etapas).

5 EM (IEN, m/z): 273,5 [M+H⁺].

124.v. Rac-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)pentil]-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 124.iv (0,14 g, 0,5 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (1,7 equiv.) siguiendo los procedimientos A y B. El compuesto se aisló en forma de un sólido incoloro (0,063 g, rendimiento del 25 % en 2 etapas) después de la FC (1:1 de hept/AE, 1:2) y la cristalización en éter.

10 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,03 (m, 4H), 3,60 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,12 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,42 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 450,4 [M+H⁺].

Ejemplo 125: 6-((R)-5-[5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

15 El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 124.iv (0,14 g, 0,5 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (1,7 equiv.) siguiendo los procedimientos A y B. El compuesto se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,015 g, rendimiento del 12 % en 2 etapas) después de la FC (1:1 de Hept/AE) y la cristalización en éter.

20 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,54 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,61 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,44 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 479,2 [M+H⁺].

Ejemplo 126*: rac-6-(5-{2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

25 **126.i. Éster terc-butílico del ácido rac-(2-oxiranil-etil)-carbámico:**

Una solución de éster terc-butílico del ácido but-3-enil-carbámico (23,97 g, 140 mmol) en DCM (500 ml) se trató con MCPBA (75 %, 32,2 g, 1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 7 h, se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 1 N. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (Hex/AE 9:1, AE), dando el epóxido del título en forma de un aceite incoloro (14 g, rendimiento del 53 %).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,77 (a, 1H), 3,29 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 5,0, 4,1 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

126.ii. Rac-6-[5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

35 La amina del título se obtuvo partiendo del intermedio 126.i (3,7 g, 20 mmol) y siguiendo secuencialmente los procedimientos A, B y E. El compuesto se aisló en forma de un sólido incoloro (1,1 g, rendimiento del 27 % en 3 etapas).

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,76 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,11 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

126.iii. Rac-6-(5-{2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

40 El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 126.ii (0,37 g, 2 mmol) y 2-metoxi-8-vinil-[1,5]naftiridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 72, etapa 72.vii. El compuesto se aisló después del análisis por FC (9:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 0,5 %) en forma de una espuma incolora (0,12 g, rendimiento del 13 %).

RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,02 (m, 4H), 3,65 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

45 EM (IEN, m/z): 464,3 [M+H⁺].

Ejemplo 127*: Clorhidrato de 6-[(RS)-5-(2-(((R)-2,3-dihidroxi-propil)-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-amino)-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una solución del compuesto del Ejemplo 126 (0,088 g, 0,19 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) se trató con (S)-glicidol (0,063 ml, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche, se concentró al vacío y se purificó por FC (9:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando 65 mg de una espuma de color parduzco (rendimiento del 66 %) que se transformó en su sal clorhidrato (0,04 g, rendimiento del 37 %).

5 EM (IEN, m/z): 538,3 [M+H⁺].

Ejemplo 128*: Éster *terc*-butílico del ácido *rac*-{[2-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil]-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-amino}-acético:

10 Una solución del compuesto del Ejemplo 72 (0,2 g, 0,44 mmol) en THF (3 ml) se trató con DIPEA (0,147 ml, 2 equiv.), bromoacetato de *terc*-butilo (0,129 g, 1,5 equiv.) y NaI (0,067 g, 1 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h y se repartió entre AE y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (AE), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0,17 g, rendimiento del 67 %).

EM (IEN, m/z): 565,4 [M+H⁺].

Ejemplo 129*: Éster metílico del ácido *rac*-3-{[2-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil]-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-amino}-propiónico:

15 Una solución del compuesto del Ejemplo 72 (0,2 g, 0,44 mmol) en THF (3 ml) se trató con DIPEA (0,147 ml, 2 equiv.), 3-bromopropionato de metilo (0,074 g, 1 equiv.) y NaI (0,067 g, 1 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h y se repartió entre AE y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (AE), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0,1 g, rendimiento del 42 %).

20 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,56 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 4,21 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 130*: Éster etílico del ácido *rac*-4-{[2-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil]-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-amino}-butírico:

25 Una solución del compuesto del Ejemplo 72 (0,2 g, 0,44 mmol) en THF (3 ml) se trató con DIPEA (0,147 ml, 2 equiv.), 4-bromobutirato de etilo (0,087 g, 1 equiv.) y NaI (0,067 g, 1 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h y después se repartió entre AE y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (AE), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0,17 g, rendimiento del 68 %).

30 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,99 (m, 7H), 3,64 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,15 (m, 3H).

Ejemplo 131: 6-((*R*)-5-{[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

131.i. Éster *terc*-butílico del ácido (*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico:

35 Una solución de éster bencílico del ácido (3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il)-carbámico (preparado de acuerdo con el procedimiento C, 1,4 g, 4,7 mmol) y el intermedio 4.i (0,984 g, 4,7 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C se trató gota a gota con una solución 2,2 M de *t*-BuOLi en THF (6,4 ml, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a *ta* durante una noche. Se añadió HCl 1 M (9,4 ml) y la mezcla se repartió entre AE y agua. La fase ac. se extrajo una vez más con AE y las fases org. combinadas se lavaron varias veces con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por FC (1:2 de Hept/AE, AE), dando el intermedio del título en forma de un sólido incoloro (0,5 g, rendimiento del 29 %).

40 EM (IEN, m/z): 362,2 [M-H⁺].

131.ii. 6-((*R*)-5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

45 El intermedio 131.i (0,5 g, 1,3 mmol) se desprotegió siguiendo el procedimiento E. La amina del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de DCM/MeOH+ NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido incoloro (0,2 g, rendimiento del 58 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,76 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,25 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 264,5 [M+H⁺].

50 131.iii. 6-((*R*)-5-{[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

El intermedio 131.ii (0,15 g, 0,57 mmol) y el intermedio 33.ii (0,123 g, 0,57 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,094 g, rendimiento del 36 %).

EM (IEN, m/z): 464,3 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 132: 6-((R)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

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

10 Se añadió una dispersión de NaH en aceite mineral (55 %, 0,13 g, 3 mmol) a una solución de trietilfosonoacetato (0,62 g, 2,75 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466; 0,51 g, 2,5 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante una hora más. La mezcla se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El intermedio del título se aisló después del análisis por FC (2:1 de Hept/AE) en forma de un sólido de color amarillento (0,59 g, rendimiento del 86 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 277,2 [M+H⁺].

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

20 El intermedio 132.i (0,59 g, 2,1 mmol) se redujo de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 33, etapa 33.i, produciendo el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (0,53 g, rendimiento del 90 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,62 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,12 (m, 5H), 3,50 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,20 (m, 3H). EM (IEN, m/z): 279,4 [M+H⁺].

132.iii. 3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-1-ol:

25 Una solución del intermedio 132.ii (0,53 g, 1,9 mmol) en EtOH (5 ml) se trató con NaBH₄ (0,144 g, 2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El exceso de NaBH₄ se inactivó mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla se repartió entre AE y una solución sat. de NaHCO₃. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hept/AE, AE), dando el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillento (0,38 g, rendimiento del 85 %).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,64 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,34 (td, J = 7,0, 1,8 Hz, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,03 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 237,1 [M+H⁺].

132.iv. 3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionaldehído:

El aldehído del título se obtuvo partiendo del intermedio 132.iii (0,38 g, 1,6 mmol) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33, etapa 33.ii. El compuesto se aisló después del análisis por FC (AE) en forma de un sólido de color beige (0,31 g, rendimiento del 81 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,50 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 2H), 2,92 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H). EM (IEN, m/z): 235,2 [M+H⁺].

132.v. 6-((R)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

40 El intermedio 132.iv (0,125 g, 0,53 mmol) y el intermedio 131.ii (0,14 g, 0,53 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto del título se aisló en forma de una espuma incolora (0,09 g, rendimiento del 36 %) después del análisis por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,60 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,97 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 3,25 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 482,2 [M+H⁺].

Ejemplo 133: 6-((R)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

El intermedio 132.iv (0,046 g, 0,2 mmol) y el intermedio 4.v (0,065 g, 0,2 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,06 g, rendimiento del 60 %).

5 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 10,53 (s, 1H), 8,74 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,74 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,80 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,81 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 498,1 [M+H⁺].

Ejemplo 134: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona:

10 El intermedio 132.iv (0,117 g, 0,5 mol) y el intermedio 3.i (0,138 g, 0,5 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de una espuma incolora (0,12 g, rendimiento del 51 %).

15 RMN ¹H (DMSO d6) δ: 8,74 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,80 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 469,0 [M+H⁺].

Ejemplo 135: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(((S)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil)-oxazolidin-2-ona:

20 Una solución del compuesto del Ejemplo 134 (0,05 g, 0,1 mmol) en THF/MeOH (1:1, 1 ml) se trató con (R)-glicidol (0,02 ml, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche, se concentró al vacío y se purificó por FC (9:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (20 mg, rendimiento del 35 %).

EM (IEN, m/z): 543,3 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 136: 6-[(R)-5-(((S)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

Una solución del compuesto del Ejemplo 133 (0,03 g, 0,06 mmol) en THF/MeOH (1:1, 0,5 ml) se trató con (R)-glicidol (0,02 ml, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche, se concentró al vacío y se purificó por FC (9:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (14 mg, rendimiento del 40 %).

30 EM (IEN, m/z): 572,1 [M+H⁺].

Ejemplo 137: 6-[(R)-5-(((R)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

35 Una solución del compuesto del Ejemplo 132 (0,086 g, 0,18 mmol) en THF/MeOH (1:1, 0,5 ml) se trató con (S)-glicidol (0,06 ml, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h, se concentró al vacío y se purificó por FC (9:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (15 mg).

EM (IEN, m/z): 556,2 [M+H⁺].

Ejemplo 138: 6-[(R)-5-(((R)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

40 Una solución del compuesto del Ejemplo 131 (0,088 g, 0,19 mmol) en THF/MeOH (1:1, 0,5 ml) se trató con (S)-glicidol (0,06 ml, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h, se concentró al vacío y se purificó por FC (9:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (20 mg).

EM (IEN, m/z): 538,2 [M+H⁺].

Ejemplo 139: Éster terc-butílico del ácido [[[R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-acético:

45 El compuesto del Ejemplo 30 (0,2 g, 0,44 mmol) se hizo reaccionar con bromoacetato de terc-butilo (0,065 ml, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 128. El compuesto se aisló después del análisis por FC (2:1 de Hept/AE, AE) en forma de un aceite de color parduzco (0,08 g, rendimiento del 32 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 3,96 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,83

(dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,01 (cd, J = 14,1, 5,6 Hz, 2H), 2,84 (td, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,45 (m, 9H).

EM (IEN, m/z): 565,4 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 140: Éster metílico del ácido 3-[[*(R)*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-propiónico:**

El compuesto del Ejemplo 30 (0,15 g, 0,33 mmol) se hizo reaccionar con 3-bromopropionato de metilo (0,055 ml, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 129. El compuesto se aisló después del análisis por FC (AE) en forma de un aceite amarillento (0,03 g, rendimiento del 17 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,64 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,13 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,80 (m, 6H), 2,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,95 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 537,3 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 141: Éster etílico del ácido 4-[[*(R)*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-butírico:**

El compuesto del Ejemplo 30 (0,2 g, 0,44 mmol) se hizo reaccionar con 4-bromobutirato de etilo (0,123 ml, 1,5 equiv.) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 130. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (AE) en forma de un aceite incoloro (0,09 g, rendimiento del 36 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,64 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,10 (c, J = 7 Hz, 2H), 4,06 (m, 3H), 3,95 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,69 (m, 6H), 2,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 2,9, 1,8 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,23 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 565,4 [M+H⁺].

25 **Ejemplo 142: Clorhidrato del ácido [[*(R)*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-acético:**

El compuesto del Ejemplo 139 (0,07 g, 0,124 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió HCl conc. (37 %, 0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se concentró al vacío y se cristalizó en MeOH/éter, dando la sal clorhidrato del título (sólido de color beige; 0,04 g, rendimiento del 59 %).

EM (IEN, m/z): 509,1 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 143: sal de 3-[[*(R)*-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino]-propionato de litio:**

El compuesto del Ejemplo 140 (0,009 g, 0,016 mmol) se disolvió en THF/H₂O (5:1, 1 ml). Se añadió LiOH hidrato (2 equiv.) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y se cristalizó en MeOH/éter, dando la sal de litio del título (8 mg, rendimiento del 100 %).

35 EM (IEN, m/z): 523,2 [M+H⁺].

Ejemplo 144*: rac-6-(5-{3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

144.i. *Rac-6-[5-(3-amino-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

40 El intermedio del título se obtuvo partiendo de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (3,6 g, 17,9 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 76, etapas 76.i a 76.iii. El compuesto se aisló en forma de una espuma de color beige (1 g, rendimiento del 19 % en 3 etapas).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 2,79 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,0-1,6 (m, 4H).

144.ii. *Rac-6-(5-{3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

45 El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 144.i (0,1 g, 0,34 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,064 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido incoloro (0,12 g, rendimiento del 74 %).

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,70 (m, 1H), 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,32

(d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,03 (m, 4H), 3,62 (dd, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 464,4 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 145*:** *rac-6-(5-{3-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 144.i (0,1 g, 0,34 mmol) y 3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído (0,065 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de un sólido incoloro (0,127 g, rendimiento del 80 %).

10 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,70 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,64 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,03 (m, 4H), 3,61 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 464,4 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 146*:** *rac-6-(5-{3-[(6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 144.i (0,1 g, 0,34 mmol) y 6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (0,064 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,055 g, rendimiento del 35 %).

EM (IEN, m/z): 463,1 [M+H⁺].

20 **Ejemplo 147*:** *Éster metílico del ácido rac-2-metoxi-8-({3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-metil)-quinolin-5-carboxílico:*

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 144.i (0,1 g, 0,34 mmol) y éster metílico del ácido 8-formil-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico (preparado de acuerdo con el documento WO 2006/046552; 0,084 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,055 g, rendimiento del 35 %).

25 EM (IEN, m/z): 521,4 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 148*:** *rac-6-(5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 144.i (0,1 g, 0,34 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (preparado de acuerdo con el documento WO 2007/086016; 0,07 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,021 g, rendimiento del 13 %).

EM (IEN, m/z): 481,4 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 149*:** *rac-6-(5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 144.i (0,1 g, 0,34 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466; 0,07 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,13 g, rendimiento del 79 %).

EM (IEN, m/z): 482,2 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 150*:** *rac-6-(5-{3-[(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

150.i. (7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-metanol:

45 Una suspensión de 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-quinolina (32,03 g, 118,59 mmol) en acetona (460 ml) y agua (585 ml) se trató con NaHCO₃ (16,32 g, 194,28 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la fase ac. se extrajo con AE (2 x 250 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando el alcohol del título en forma de un aceite de color amarillo (24 g, rendimiento del 97 %).

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

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

A una solución de cloruro de oxalilo (29,42 ml, 347,63 mmol) en DCM (510 ml), se enfrió a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de DMSO (29,58 ml, 417,16 mmol, 3,6 equiv.) en DCM (210 ml) durante 55 min de tal forma que la temperatura internad se permaneció por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó 15 min antes de añadir gota a gota una solución del intermedio 150.i (24,01 g, 115,88 mmol) en DCM (550 ml) durante 1 h 45 La mezcla se agitó adicionalmente 1 h a esta temperatura y después se añadió gota a gota una solución de TEA (121,13 ml, 869,07 mmol, 7,5 equiv.) en DCM (140 ml) durante 1 h 15 La mezcla se agitó 40 min antes de calentarse gradualmente a ta. La reacción se interrumpió añadiendo una solución sat. de NaHCO₃ (600 ml). Las dos fases se separaron y la fase org. se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El aldehído del título se aisló después del análisis por FC (AE) en forma de un sólido de color amarillento (24 g, rendimiento del 100 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,28 (dd, J = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 10,3, 9,1, 0,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

150.iii. rac-6-(5-{3-[(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 144.i (0,1 g, 0,34 mmol) y el intermedio 150.ii (0,07 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,1 g, rendimiento del 61 %).

EM (IEN, m/z): 479,1 [M+H⁺].

Ejemplo 151*: 6-((RS)-5-{3-[(R)-2,3-dihidroxi-propil]-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del compuesto del Ejemplo 78 (0,05 g, 0,1 mmol) en THF/MeOH (1:1, 0,5 ml) se trató con (S)-glicidol (0,06 ml, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h, se concentró al vacío y se purificó por FC (19:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,03 g, rendimiento del 52 %).

EM (IEN, m/z): 572,1 [M+H⁺].

Ejemplo 152*: 6-((RS)-5-{3-[(R)-3-cloro-2-hidroxi-propil]-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del compuesto del Ejemplo 78 (0,135 g, 0,27 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) se trató con (R)-epiclorhidrina (0,032 ml, 1,5 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche, se concentró al vacío y se purificó por FC (19:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,1 g, rendimiento del 52 %).

EM (IEN, m/z): 589,9 [M+H⁺].

Ejemplo 153*: 6-((RS)-5-{3-[(S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propil]-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del compuesto del Ejemplo 152 (0,04 g, 0,07 mmol) en una solución al 30 % de dimetilamina en EtOH (1 ml) se calentó a 70 °C en un matraz cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla se repartió entre DCM y agua, la fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma de color amarillento (0,028 g, rendimiento del 69 %).

EM (IEN, m/z): 599,4 [M+H⁺].

Los siguientes compuestos se han obtenido de forma análoga al Ejemplo 78 partiendo del intermedio 76.iii:

Ejemplo	Nombre	Rendimiento	IEN (M+H ⁺)
154*	<i>rac</i> -6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona	9	449,3
155*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(naftalen-1-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona	53	448,4

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Rendimiento	IEN (M+H ⁺)
156*	éster metílico del ácido <i>rac</i> -2-metoxi-8-({3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propilamino}-metil)-quinolin-5-carboxílico	44	537,3
157*	<i>rac</i> -6-[5-(3-{{3-metoxi-8-(2-metoxi-etoxi)-quinoxalin-5-ilmetil]-amino}-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	48	554,3
158*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(6-fluoro-quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	56	467,03
159*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	22	480,17
160*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	36	479,16
161*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(isoquinolin-5-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	8	449,15
162*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(4-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	4	478,16
163*	<i>rac</i> -6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-5-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	16	449,14
164*	<i>rac</i> -6-(2-oxo-5-{3-[(quinolin-8-ilmetil)-amino]-propil}-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	39	449,14
165*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(4-hidroxi-naftalen-1-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	3	464,15
166*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(2-hidroxi-naftalen-1-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	47	464,4
167*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	59	497,4
168*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(2,3-dimetoxi-naftalen-1-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	69	508,1
169*	<i>rac</i> -6-(5-{3-[(4,7-dimetoxi-naftalen-1-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-ona	62	508,1

Ejemplo 170*: Éster *tert*-butilico del ácido *rac*-((6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-{3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-acético:

- 5 El compuesto del título se obtuvo partiendo del compuesto del Ejemplo 77 (0,09 g, 0,19 mmol) y bromoacetato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 128. El compuesto se aisló después del análisis por FC (AE) en forma de una espuma incolora (0,064 g, rendimiento del 57 %).

EM (IEN, m/z): 594,3 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 171*:** Éster metílico del ácido *rac*-3-((6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-{3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-propiónico:

El compuesto del título se obtuvo partiendo del compuesto del Ejemplo 77 (0,09 g, 0,19 mmol) y 3-bromopropionato de metilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 129. El compuesto se aisló después del análisis por FC (AE) en forma de una espuma incolora (0,027 g, rendimiento del 25 %).

EM (IEN, m/z): 566,4 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 172*:** Éster etílico del ácido *rac*-4-((6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-{3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-butírico:

El compuesto del título se obtuvo partiendo del compuesto del Ejemplo 77 (0,09 g, 0,19 mmol) y 4-bromobutirato de etilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 130. El compuesto se aisló después del análisis por FC (AE) en forma de una espuma incolora (0,079 g, rendimiento del 71 %).

EM (IEN, m/z): 594,2 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 173*: Clorhidrato del ácido *rac*-((6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-{3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-acético:**

El compuesto del Ejemplo 170 (0,06 g, 0,1 mmol) se disolvió en dioxano (4 ml) y se añadió HCl conc. (37 %, 0,4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 48 h, se concentró al vacío y se cristalizó en MeOH/éter, dando la sal clorhidrato (sólido de color beige; 0,052 g, rendimiento del 90 %).

10 EM (IEN, m/z): 538,2 [M+H⁺].

Ejemplo 174*: Clorhidrato del ácido *rac*-3-((6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-{3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-propiónico:

15 El compuesto del Ejemplo 171 (0,022 g, 0,04 mmol) se disolvió en dioxano (4 ml) y se añadió HCl conc. (37 %, 0,15 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 días, se concentró al vacío y se cristalizó en MeOH/éter, dando la sal clorhidrato del título (sólido de color beige; 0,008 g, rendimiento del 35 %).

EM (IEN, m/z): 552,5 [M+H⁺].

Ejemplo 175*: Clorhidrato del ácido *rac*-4-((6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-{3-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-butírico:

20 El compuesto del Ejemplo 172 (0,075 g, 0,126 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió HCl conc. (37 %, 0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 48 h, se concentró al vacío y se cristalizó en MeOH/éter, dando la sal clorhidrato del título (sólido de color beige; 0,068 g, rendimiento del 95 %).

EM (IEN, m/z): 566,4 [M+H⁺].

Ejemplo 176: 6-((*R*)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

25 *176.i. (R)-6-[5-(3-aminopropil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

El intermedio del título se obtuvo partiendo de éster terc-butílico del ácido (*R*)-(3-oxiranil-propil)-carbámico (preparado como en el documento WO 2007/069555; 1,0 g, 5 mmol) y 6-amino-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona (0,815 g, 5 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 76, etapas 76.i a 76.iii. El compuesto se aisló en forma de una espuma de color beige (0,5 g, rendimiento del 35 % en 3 etapas).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,05 (s, 1 H), 2,79 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,0-1,6 (m, 4H).

*176.ii. 6-((R)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

35 El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 176.i (0,25 g, 0,86 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,177 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (19:1 de AE/MeOH, 9:1 + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,29 g, rendimiento del 70 %).

EM (IEN, m/z): 482,2 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 177: 6-((*R*)-5-{3-[(*S*)-2,3-dihidroxi-propil]-3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

Una solución del compuesto del Ejemplo 176 (0,07 g, 0,145 mmol) en THF/MeOH (1:1, 1 ml) se trató con (*R*)-glicidol (0,046 ml, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 6 h, se concentró al vacío y se purificó por FC (19:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,08 g, rendimiento del 99 %).

45 EM (IEN, m/z): 556,2 [M+H⁺].

Ejemplo 178: 6-((*R*)-5-{3-[(*R*)-2,3-dihidroxi-propil]-3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Una solución del compuesto del Ejemplo 176 (0,07 g, 0,145 mmol) en THF/MeOH (1:1, 1 ml) se trató con (*S*)-glicidol

(0,046 ml, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 6 h, se concentró al vacío y se purificó por FC (19:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,07 g, rendimiento del 87 %).

EM (IEN, m/z): 556,2 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 179: 6-((R)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

179.i. 6-((R)-5-{3-[[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

10 El compuesto del Ejemplo 176 (0,11 g, 0,228 mmol) y (terc-butil-dimetil-silaniloxi)-acetaldehído (0,44 ml, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El intermedio del título se aisló después del análisis por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH) en forma de un aceite amarillento (0,14 g, rendimiento del 96 %).

EM (IEN, m/z): 640,4 [M+H⁺].

179.ii. 6-((R)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

15 Una solución del intermedio 179.i (0,14 g, 0,22 mmol) en THF se trató con TBAF (1 M en THF, 1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, se repartió entre agua y AE. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,09 g, rendimiento del 78 %).

20 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 10,69 (s, 1H), 8,80 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,53 (m, 3H), 4,23 (m, 3H), 4,02 (m, 4H), 3,50 (m, 3H), 2,58 (m, 4H), 1,59 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 526,1 [M+H⁺].

Ejemplo 180: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1R,2S)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona:

25 180.i. (2R,3S,5R,6R)-3-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxano-2-carbaldehído:

30 Se disolvió [(2S,3S,5R,6R)-3-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-metanol (preparado a partir de L-tartrato de dimetilo de acuerdo con *J. Chem. Soc. Perkin 1* (1999), 1635; 9,2 g, 19,4 mmol) en DCM (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (19,9 ml, 6 equiv.) y se añadió gota a gota una solución de complejo de Pir.SO₃ (6,17 g, 2 equiv.) en DMSO (27,5 ml, 20 equiv.) durante 20 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h, se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó varias veces con agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El aldehído del título se aisló después del análisis por FC (2:1 de Hept/AE) en forma de un aceite incoloro (8,6 g, rendimiento del 94 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 4,30 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (m, 9H).

35 180.ii. Terc-butil-((2S,3S,5R,6R)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-3-vinil-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-difenil-silano:

40 Una suspensión de bromuro de metil trifenilfosfonio (8,1 g, 22,8 mmol) en THF (70 ml) se trató con *t*-BuOK (2,56 g, 22,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución del intermedio 180.i (8,6 g, 18,2 mmol) en THF (70 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió éter y la fase org. se lavó con agua y una solución de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (4:1 de Hept/AE) en forma de un aceite amarillento (7,5 g, rendimiento del 87 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,71 (m, 4H), 7,37 (m, 6H), 5,81 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,21 (ddd, J = 10,3, 1,8, 0,6 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,25 (m, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,04 (m, 9H).

180.iii. Terc-butil-((2S,3S,5R,6R)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-3-(RS)-oxiranil-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-difenil-silano:

45 A una solución del intermedio 180.ii (1,37 g, 2,9 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió MCPBA (70 %; 0,858 g, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 24 h, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con NaOH 1 M (20 ml) y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por FC (4:1 de Hept/AE), dando los epóxidos del título (1,03 g, rendimiento del 73 %) en forma de una mezcla inseparable 3:2 de diaestereoisómeros (de acuerdo con la RMN). La mezcla se usó tal cual en la siguiente etapa.

50 180.iv. (S)-1-[(2S,3S,5R,6R)-3-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-(2,3-dihidro-

benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-etanol y (R)-1-[(2S,3S,5R,6R)-3-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-etanol:

El intermedio 180.iii (2,3 g, 4,8 mmol) y 1,4-benzodioxan-6-amina (0,91 g, 1,25 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento A. Los dos diastereómeros se separaron por FC (3:1 de Hex/AE).

- 5 Isómero principal (1,55 g, rendimiento del 50 %, eluye en primer lugar): (S)-1-[(2S,3S,5R,6R)-3-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-etanol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,67 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 6,69 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 6,21 (m, 2H), 4,59 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,02 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 3,22 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 1,28 (m, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,02 (m, 9H).

- 10 Isómero secundario (0,95 g, rendimiento del 31 %, más polar): (R)-1-[(2S,3S,5R,6R)-3-(terc-butildifenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-etanol:

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,69 (m, 4H), 7,38 (m, 6H), 6,68 (m, 1H), 6,21 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,02 (m, 9H).

- 15 *180.v. (S)-5-[(2S,3S,5R,6R)-3-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:*

El Intermedio 180.iv (isómero principal; 1,5 g, 2,4 mmol) se transformó en la oxazolidinona deseada siguiendo el procedimiento B. El intermedio del título se aisló después del análisis por FC (2:1 de Hept/AE) en forma de una espuma incolora (1,25 g, rendimiento del 77 %).

- 20 *180.vi. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(2S,3S,5R,6R)-3-hidroxi-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-oxazolidin-2-ona:*

Una solución del intermedio 180.v (1,2 g, 1,8 mmol) en THF (20 ml) se trató con una solución 1 M de TBAF en THF (2 ml, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El intermedio del título se aisló después del análisis por FC (1:1 de Hept/AE, AE) en forma de un sólido incoloro (0,63 g, rendimiento del 82 %).

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,03 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,62 (dt, J = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,98 (m, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,11 (t, J = 0,6 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

180.vii. (2S,3S,5R,6R)-3-[(S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

- 30 Se añadió gota a gota MsCl (0,23 ml, 2 equiv.) a una solución del intermedio 180.vi (0,63 g, 1,49 mmol) y TEA (0,62 ml, 3 equiv.) en DCM (12 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se repartió entre DCM y agua. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando el intermedio del título en forma de una espuma incolora (0,58 g, rendimiento del 77 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,02 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

- 35 *180.viii. (S)-5-[(2R,3S,5R,6R)-3-azidometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:*

Una solución del intermedio 180.vii (0,58 g, 1,15 mmol) en DMF (5 ml) se trató con NaN₃ (0,09 g, 1,2 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche y se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La azida del título se obtuvo después del análisis por FC (2:1 de Hex/AE, 1:1) en forma de un aceite incoloro (0,48 g, rendimiento del 93 %).

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,02 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,28 (m, 6H).

180.ix. (S)-5-[(2R,3S,5R,6R)-3-aminometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

- 45 El Intermedio 180.viii (0,48 g, 1 mmol) se hidrogenó sobre Pd/C de forma análoga al Ejemplo 33, etapa 33.i. La amina del título se aisló en forma de una espuma de color grisáceo (0,4 g, rendimiento del 88 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,01 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,86 (dd, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

180.x. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(1R,2S)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-

propil}-oxazolidin-2-ona:

El intermedio 180.ix (0,045 g, 0,1 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,02 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El producto de acoplamiento se aisló después del análisis por FC (9:1 de AE/MeOH). Este intermedio se disolvió en 3:1 de TFA/H₂O y se calentó a 80 °C durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NH₄OH. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (9:1 de AE/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (0,034 g, rendimiento del 66 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,70 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,02 (m, 10H), 3,70 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 483,3 [M+H⁺].

Ejemplo 181: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1R,2S)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,03 g) partiendo del intermedio 180.ix (0,13 g, 0,3 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (0,059 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,25 (m, 6H), 3,98 (m, 7H), 3,68 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H).

EM (IEN, m/z): 500,2 [M+H⁺].

Ejemplo 182: (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1R,2S)-1,2-dihidroxi-3-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,016 g) partiendo del intermedio 180.ix (0,13 g, 0,3 mmol) y 3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído (0,059 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 483,3 [M+H⁺].

Ejemplo 183: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1R,2S)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona:

183.i. (R)-5-((2R,3S,5R,6R)-3-aminometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

El intermedio del título se obtuvo en forma de un sólido de color grisáceo (0,2 g, 0,44 mmol) partiendo del intermedio 180.iv (isómero secundario, 0,95 g, 1,5 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 180, etapas 180.v a 180.ix.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,02 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,04 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 9,7, 2,3 Hz, 1H), 3,24 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,97 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

183.ii. (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1R,2S)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,032 g) partiendo del intermedio 183.i (0,1 g, 0,23 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,044 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 483,3 [M+H⁺].

Ejemplo 184: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1R,2S)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,015 g) partiendo del intermedio 183.i (0,1 g, 0,23 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,049 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 501,3 [M+H⁺].

Ejemplo 185: 6-((S)-5-((1R,2S)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-2-oxo-

oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

185.i. 6-[(S)-2-[(2S,3S,5R,6R)-3-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-hidroxi-etilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

5 Este intermedio se obtuvo partiendo del intermedio 180.iii (5 g, 10,3 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (2,3 g, 1,25 equiv.) siguiendo el procedimiento A. El diastereoisómero principal (menos polar) se aisló después del análisis por FC (4:1 de Hex/AE, 2:1) en forma de una espuma incolora (1,37 g, rendimiento del 20 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (s, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,5,2,3 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,76 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,05 (m, 9H).

10 185.ii. 6-[(S)-5-((2R,3S,5R,6R)-3-aminometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

El intermedio del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (0,4 g) partiendo del intermedio 185.i (1,35 g, 2,02 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 180, etapas 180.v a 180.ix.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 10,0, 5,9 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (m, 3H).

185.iii. 6-((S)-5-((1R,2S)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

20 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,052 g) partiendo del intermedio 185.ii (0,132 g, 0,29 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,055 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 512,4 [M+H⁺].

Ejemplo 186: 6-((S)-5-((1R,2S)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,053 g) partiendo del intermedio 185.ii (0,133 g, 0,29 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,06 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 530,2 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 187: 6-((S)-5-((1R,2S)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,033 g) partiendo del intermedio 185.ii (0,133 g, 0,29 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (0,06 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 529,3 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 188: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona:**

188.i. *Terc*-butil-((2R,3R,5S,6S)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-3-(*RS*)-oxiranil-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-difenil-silano:

40 Este intermedio se preparó partiendo de [(2R,3R,5S,6S)-3-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-metanol (preparado a partir de D-tartrato de dimetilo de acuerdo con J. Chem. Soc. Perkin 1 (1999), 1635; 11 g, 23 mmol) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapas 180.i a 180.iii. El compuesto se aisló en forma de un aceite incoloro (4,7 g) en forma de una mezcla 3:2 de diastereómeros.

188.ii. (*R*)-1-[(2R,3R,5S,6S)-3-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-etanol y (*S*)-1-[(2R,3R,5S,6S)-3-(*terc*-Butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-etanol:

45 El intermedio 188.i (3,0 g, 6,1 mmol) y 1,4-benzodioxan-6-amina (1,02 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento A. Los dos diastereómeros se separaron por FC (3:1 de Hex/AE).

Isómero principal (1,94 g, rendimiento del 49 %, eluye en primer lugar): (*R*)-1-[(2R,3R,5S,6S)-3-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-etanol:

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,67 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 6,69 (dd, $J = 8,2, 0,6$ Hz, 1H), 6,21 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,02 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 3,22 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 1,28 (m, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,02 (m, 9H).

- 5 Isómero secundario (1,5 g, rendimiento del 39 %, más polar): (S)-1-[(2R,3R,5S,6S)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-etanol:

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,69 (m, 4H), 7,38 (m, 6H), 6,68 (m, 1H), 6,21 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,02 (m, 9H).

188.iii. (R)-5-((2S,3R,5S,6S)-3-aminometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

- 10 El intermedio del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (0,37 g) partiendo del intermedio 188-ii (isómero principal; 1,94 g, 3,04 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 180, etapas 180.v a 180.ix.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,02 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,85 (dd, $J = 10,0, 6,4$ Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

- 15 188.iv. (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,12 g) partiendo del intermedio 188.iii (0,185 g, 0,43 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,082 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,73 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 4,08 (m, 3H), 4,02 (m, 3H), 3,69 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 2,87 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 483,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 189: (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1S,2R)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona:

- 25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,07 g) partiendo del intermedio 188.iii (0,185 g, 0,43 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,09 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa x).

EM (IEN, m/z): 501,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

- 30 **Ejemplo 190:** (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona:

190.i. (S)-5-((2S,3R,5S,6S)-3-aminometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

El intermedio del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (0,37 g) partiendo del intermedio 188.ii (isómero secundario; 1,5 g, 2,4 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 180, etapas 180.v a 180.ix.

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,03 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,04 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,82 (dd, $J = 9,7, 2,1$ Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,84 (dd, $J = 13,2, 6,7$ Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (m, 3H).

190.ii. (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-oxazolidin-2-ona:

- 40 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,12 g) partiendo del intermedio 190.i (0,21 g, 0,49 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,093 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 483,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 191: 6-((R)-5-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 45 191.i. 6-((R)-2-[(2R,3R,5S,6S)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-2-hidroxi-etilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona y 6-((S)-2-[(2R,3R, 5S,6S)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-2-hidroxi-etilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

El intermedio 188.i (3,1 g, 6,4 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (1,15 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo

con el procedimiento A. Los dos diastereómeros se separaron por FC (4:1 de Hex/AE, 1:1).

Isómero principal (1,49 g, rendimiento del 35 %, eluye en primer lugar): Enantiómero (R):

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,72 (s, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,73 (m, 3H), 3,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,26 (m, 6H), 1,05 (s, 9H).

Isómero secundario (0,59 g, rendimiento del 14 %, más polar): Enantiómero (S):

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,66 (m, 4H), 7,37 (m, 6H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,78 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,27 (m, 6H), 1,03 (s, 9H).

10 **191.ii.** 6-[(R)-5-((2S,3R,5S,6S)-3-aminometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

El intermedio del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (1,36 g) partiendo del intermedio 191.i (isómero principal; 3,29 g, 4,9 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 180, etapas 180.v a 180.ix.

EM (IEN, m/z): 454,2 [M+H⁺].

15 **191.iii.** 6-((R)-5-((1S,2R)-1,3-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,03 g) partiendo del intermedio 191.ii (0,15 g, 0,33 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,062 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

20 EM (IEN, m/z): 512,3 [M+H⁺].

Ejemplo 192: 6-((R)-5-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-3-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,03 g) partiendo del intermedio 191.ii (0,15 g, 0,33 mmol) y 3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído (0,062 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 512,3 [M+H⁺].

Ejemplo 193: 6-((R)-5-((1S,2R)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

30 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,045 g) partiendo del intermedio 191.ii (0,15 g, 0,33 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,069 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 530,2 [M+H⁺].

Ejemplo 194: 6-((R)-5-((1S,2R)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

35 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,01 g) partiendo del intermedio 191.ii (0,15 g, 0,33 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (0,069 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 529,2 [M+H⁺].

40 **Ejemplo 195:** 6-((S)-5-((1S,2R)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

195.i. 6-[(S)-5-((2S,3R,5S,6S)-3-aminometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

El intermedio del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (0,23 g) partiendo del intermedio 191.i (isómero secundario; 0,91 g, 1,36 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 180, etapas 180.v a 180.ix.

45 EM (IEN, m/z): 454,2 [M+H⁺].

195.ii. 6-((S)-5-((1S,2R)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-

il)-4H-benzol[1,4]tiazin-3-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,01 g), partiendo del intermedio 195.i (0,116 g, 0,26 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,052 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

5 EM (IEN, m/z): 530,2 [M+H⁺].

Ejemplo 196: 6-((R)-5-((1S,2R)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

10 196.i. 6-((R)-2-[(2R,3R,5S,6S)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-hidroxi-etilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 6-((S)-2-[(2R,3R,5S,6S)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-hidroxi-etilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

El intermedio 188.i (5,1 g, 10,5 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,72 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento A. Los dos diastereómeros se separaron por FC (4:1 de Hex/AE, 1:1).

Isómero principal (2,2 g, rendimiento del 32 %, eluye en primer lugar): 6-((R)-2-[(2R,3R,5S,6S)-3-(*tert*-butildifenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-hidroxi-etilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

15 EM (IEN, m/z): 651,1 [M+H⁺].

Isómero secundario (0,72 g, rendimiento del 10 %, más polar): 6-((S)-2-[(2R,3R,5S,6S)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il]-2-hidroxi-etilamino)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

EM (IEN, m/z): 651,1 [M+H⁺].

20 196.ii. 6-((R)-5-((2S,3R,5S,6S)-3-aminometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

El intermedio del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (0,95 g) partiendo del intermedio 196.i (isómero principal; 2,2 g, 3,4 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 180, etapas 180.v a 180.ix.

EM (IEN, m/z): 438,2 [M+H⁺].

25 196.iii. 6-((R)-5-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,015 g) partiendo del intermedio 196.ii (0,5 g, 1,14 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,235 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 514,2 [M+H⁺].

30 **Ejemplo 197: 6-((R)-5-((1S,2R)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,011 g) partiendo del intermedio 196.ii (0,225 g, 0,514 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (0,105 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 180, etapa 180.x.

35 EM (IEN, m/z): 512,17 [M+H⁺].

Ejemplo 198: 6-((S)-5-((1S,2R)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

40 198.i. 6-((S)-5-((2S,3R,5S,6S)-3-aminometil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-[1,4]dioxan-2-il)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

El intermedio del título se obtuvo en forma de una espuma incolora (0,27 g) partiendo del intermedio 196.i (isómero secundario; 0,72 g, 1,1 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 180, etapas 180.v a 180.ix.

EM (IEN, m/z): 438,3 [M+H⁺].

198.ii. 6-((S)-5-((1S,2R)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

45 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,032 g) partiendo del intermedio 198.i (0,27 g, 0,62 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,127 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento

del Ejemplo 180, etapa 180.x.

EM (IEN, m/z): 514,28 [M+H⁺].

Ejemplo 199: 2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida:

5 *199.i. Ácido (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-acético:*

Se añadió K₂CO₃ (785 mg, 1 equiv.) a una suspensión de 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ol (1 g, 5,7 mmol, documento WO 02/08224) en DMSO (7 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2,5 h después de lo cual se añadió gota a gota bromoacetato de etilo. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 4 h. Después, se añadió NaOH 2 N (5 ml) a 50 °C y la agitación continuó a ta durante una noche. La mezcla se inactivó con agua. Se añadió AcOH y la mezcla se extrajo con 9:1 de DCM/MeOH. La fase org. se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (693 mg, rendimiento del 52 %).

EM (IEN, m/z): 235,2 [M+H⁺].

15 *199.ii. 2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-3H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida:*

Partiendo del intermedio 199.i (127 mg, 0,54 mmol) y el intermedio 4.v (227 mg, 1,5 equiv.) y usando el procedimiento I, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (21 mg, rendimiento del 8 %).

EM (IEN, m/z): 496,1 [M+H⁺].

20 **Ejemplo 200*: (RS)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-{2-[(RS)-2-hidroxi-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etilamino]-etil}-oxazolidin-2-ona:**

200.i. Éster bencílico del ácido (RS)-(2-oxiranil-etil)-carbámico:

A una solución de éster bencílico del ácido but-3-enil-carbámico (preparado de acuerdo con Heterocycles (2006), 67(2), 549-554; 21,5 g, 105 mmol) en cloroformo (380 ml) se le añadió, gota a gota durante un periodo de 1 h, una solución de MCPBA (28,3 g, 1,1 equiv.) en cloroformo (270 ml) a 10 °C. La agitación continuó durante 20 h a ta. La mezcla de reacción se filtró y al filtrado se le añadió sulfito sódico al 10 % (hasta que la prueba de papel de almidón fue negativa). La mezcla se lavó con Na₂CO₃ al 5 % y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando el intermedio del título en forma de un líquido incoloro (21,6 g, rendimiento del 93 %).

EM (IEN, m/z): 222,1 [M+H⁺].

30 *200.ii. Éster bencílico del ácido (RS)-[4-(3-fluoro-4-metil-fenil-amino)-3-hidroxi-butil]-carbámico:*

Partiendo del intermedio 200.i (8,84 g, 40,0 mmol) y 3-fluoro-4-metil-fenilamina (comercial; 5,0 g, 1 equiv.) y usando el procedimiento A, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (5,1 g, rendimiento del 37 %).

EM (IEN, m/z): 347,1 [M+H⁺].

35 *200.iii. Éster bencílico del ácido (RS)-{2-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-etil}-carbámico:*

Partiendo del intermedio 200.ii (3,0 g, 8,66 mmol) y usando el procedimiento B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (1,7 g, rendimiento del 53 %).

EM (IEN, m/z): 373,2 [M+H⁺].

200.iv. (RS)-5-(2-amino-etil)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-oxazolidin-2-ona:

40 Una solución del intermedio 200.iii (1,65 g, 4,43 mmol) en MeOH (30 ml) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ (20 % sobre carbón, 235 mg) durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, proporcionando el intermedio del título en forma de un sólido de color beige (690 mg, rendimiento del 65 %).

EM (IEN, m/z): 239,0 [M+H⁺].

200.v. (RS)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-{2-[(RS)-2-hidroxi-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etilamino]-etil}-oxazolidin-2-ona:

45 Partiendo del intermedio 200.iv (118 mg, 0,50 mmol) y *rac*-2-metoxi-8-oxiranil-quinoxalina (preparada como en el documento WO 2004/002490; 100 mg, 0,50 mmol) y usando el procedimiento A, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,2 mg, rendimiento del 1 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 12,0, 2,1 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 5,54 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,24 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,99 (m, 2 H).

EM (IEN, m/z): 239,0 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 201: 6-((R)-5-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

201.i. *N*¹-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etano-1,2-diamina:

10 Una mezcla de 8-cloro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (comercial; 1,7 g, 8,80 mmol) y etano-1,2-diamina (1,2 ml, 2 equiv.) se calentó lentamente a 80 °C durante 1 h y posteriormente hasta 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la solución de color amarillo se recogió en DCM y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. sat. La fase org. se concentró a presión reducida, proporcionando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (981 mg, rendimiento del 51 %).

EM (IEN, m/z): 219,4 [M+H⁺].

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

15 A una solución de terc-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano (13,0 g, 69 mmol) en acetonitrilo (220 ml) se le añadió LiClO₄ (22 g, 207 mmol). Se añadió 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (11,4 g, 64 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía (1000:25:2 → 1000:100:2 de DCM/MeOH/NH₄OH), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido (11,16 g, rendimiento del 44 %).

20 EM (IEN, m/z): 369,3 [M+H⁺].

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

25 Una solución del intermedio 201.ii (11,60 g, 30 mmol) y CDI (5,57 g, 33 mmol) en THF (130 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h, la mezcla se concentró al vacío y se repartió entre AE y agua. Parte del producto cristalizado se filtró y se lavó con H₂O y AE, dando 5,21 g de producto. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (1000:50:4 de DCM/MeOH), dando 2,28 g más (total 7,49 g de un sólido de color blanquecino, rendimiento del 63 %).

EM (IEN, m/z): 395,1 [M+H⁺].

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

30 Una suspensión del intermedio 201.iii (11,49 g, 29,1 mmol) en THF (29 ml) se trató con TBAF (1 M en THF, 29,1 ml). La solución amarilla se agitó a 0 °C durante 3 h y después se repartió entre agua y AE. Parte del producto cristalizado se filtró y se lavó con H₂O y AE, dando 6,49 g de producto. La fase ac. se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se trituró con AE, dando 1,23 g más (total 7,72 g de un sólido de color blanquecino, rendimiento del 95 %).

EM (IEN, m/z): 281,3 [M+H⁺].

35 201.v. (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico:

Una solución del intermedio 201.iv (2,77 g, 9,88 mmol) en DCM anhidro (100 ml) y DIPEA (4,7 ml, 28,2 mmol) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota MsCl (1,07 ml, 13,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM y las fases org. combinadas se lavaron con agua. El residuo amarillo se tritura con AE/DCM/éter, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,45 g, 6,9 mmol).

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

EM (IEN, m/z): 359,3 [M+H⁺].

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

45 Una solución del intermedio 201.i (122 mg, 0,56 mmol) y el intermedio 201.v (80 mg, 0,22 mmol) en DMSO seco (2 ml) se calentó a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (1000-100-8 de AE-MeOH-NH₄OH), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (30 mg, rendimiento del 28 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,48 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,06 (m, 3H), 2,90 (dd, J = 13,2, 5,3 Hz, 1H).

EM (IEN, m/z): 481,4 [M+H⁺].

5 **Ejemplo 202: 6-((R)-5-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

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

10 Partiendo de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y terc-butil-dimetil-((S)-1-oxiranilmetoxi)-silano y usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 201, etapa 201.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color pardo pálido (5,2 g, rendimiento del 66 %).

EM (IEN, m/z): 353,3 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio 202.i y usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 201, etapa 201.iii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (5,15 g, rendimiento del 91 %).

15 EM (IEN, m/z): 379,2 [M+H⁺].

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

Partiendo del intermedio 202.ii y usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 201, etapa 201.iv, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (3,14 g, rendimiento del 87 %). EM (IEN, m/z): 265,5 [M+H⁺].

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

20 Partiendo del intermedio 202.iii y usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 201, etapa 201.v, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,40 g, rendimiento del 44 %).

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

EM (IEN, m/z): 343,2 [M+H⁺].

25 202.v. 6-((R)-5-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

30 Una solución del intermedio 201.i (77 mg, 0,35 mmol) y el intermedio 202 iv (100 mg, 0,29 mmol) en DMSO seco (2 ml) se calentó a 70 °C durante 3 días. Después de enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AE (3 x). Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (1000:50:4 de AE-MeOH-NH₄OH), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (27 mg, rendimiento del 20 %).

EM (IEN, m/z): 465,3 [M+H⁺].

Ejemplo 203*: 6-((S)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

35 203.i. (S)-6-[5-(3-amino-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

El intermedio del título se obtuvo partiendo de éster terc-butílico del ácido (S)-(3-oxiranil-propil)-carbámico (1,0 g, 5 mmol, 50 % de e.e.; preparado de acuerdo con J. Am. Chem. Soc. (2000), 122, 11090-11097) y 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (0,815 g, 5 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 76, etapas 76.i a 76.iii. El compuesto se aisló en forma de una espuma de color beige (0,35 g, rendimiento del 24 % en 3 etapas).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 2,79 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,0-1,6 (m, 4H).

203.ii. 6-((S)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

45 El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 203.i (0,25 g, 0,86 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,177 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (19:1 de AE/MeOH, 9:1 + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,16 g, rendimiento del 39 %).

EM (IEN, m/z): 482,2 [M+H⁺].

Ejemplo 204: 6-((R)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

204.i. 6-bromo-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

5 Una suspensión de 6-bromo-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (0,412 g, 1,8 mmol) y cloruro de 2,4-dimetoxibencilo (0,336 g, 1,8 mmol; recién preparado de acuerdo con el documento US5817653) en DMF (5 ml) se trató con Cs₂CO₃ (1,76 g, 3 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y se repartió entre AE y agua. La fase ac. se extrajo con AE y las fases org. combinadas se lavaron con agua, y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hept/AE), dando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (0,61 g, rendimiento del 90 %).

EM (IEN, m/z): 379,0 [M+H⁺].

204.ii. Éster terc-butílico del ácido {(R)-3-[4-(2,4-dimetoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-carbámico:

15 Un vial se cargó con el intermedio 204.i (0,237 g, 0,5 mmol), éster terc-butílico del ácido ((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-carbámico (0,108 g, 0,5 mmol; véase Tetrahedron: Asymmetry (2006), 17, 2548-2557), acetato de paladio (0,011 g, 0,1 equiv.), DPEphos (0,053 g, 0,2 equiv.) y K₃PO₄ (0,212 g, 2 equiv.). El vial se purgó con Ar y se añadió dioxano (4 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche, se enfrió y se repartió entre AE y agua. La fase org. se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hept/AE), dando el intermedio del título en forma de una espuma incolora (0,11 g, rendimiento del 43 %).

20 EM (IEN, m/z): 515,4 [M+H⁺].

204.iii. 6-((R)-5-aminometil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

25 El intermedio 204.ii (0,14 g, 0,27 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y la mezcla de color púrpura se calentó a 70 °C durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM (2 ml) y NH₄OH (1 ml). La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (9:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 1 %), dando el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillento (0,055 g, rendimiento del 77 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,58 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 4,58 (m, 3H), 4,08 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 2,79 (m, 2H).

204.iv. 6-((R)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

30 El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 204.iii (0,05 g, 0,2 mmol) y el intermedio 33.ii (0,042 g, 1 equiv.) y siguiendo el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (19:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 0,5 %) en forma de un sólido incoloro (0,045 g, rendimiento del 49 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,63 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,85 (m, 3H). EM (IEN, m/z): 465,3 [M+H⁺].

35 **Ejemplo 205*: (3RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-((3RS)-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil)-oxazolidin-2-ona:**

205.i. Éster terc-butílico del ácido rac-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-pent-4-enil]-carbámico:

40 Se añadió gota a gota éster terc-butílico del ácido Rac-(2-hidroxi-pent-4-enil)-carbámico (5 g, 24,8 mmol; preparado de acuerdo con Tetrahedron Lett. (2006), 47, 3295) a una mezcla de TBDMSCI (3,7 g, 1 equiv.) e imidazol (1,7 g, 1 equiv.) en THF (55 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se filtró y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (Hept/AE:1, AE), dando el intermedio del título en forma de un aceite incoloro (2,8 g, rendimiento del 36 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,79 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,46 (m, 9H), 0,90 (m, 9H), 0,11 (m, 6H).

45 205.ii. Éster terc-butílico del ácido [(2RS)-(terc-butil-dimetil-silanilo)-(3RS)-oxiranil-propil]-carbámico:

Una solución del intermedio 205.i (2,8 g, 8,87 mmol) en DCM (50 ml) se trató con MCPBA (4,4 g, 2 equiv.) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se lavó sucesivamente con una solución sat. de NaHSO₃, una solución al 5 % de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (4:1 de Hept/AE), dando el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (2,3 g, rendimiento del 78 %).

RMN ¹H (CDCl₃). δ: 4,76 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,42 (m, 9H), 0,88 (m, 9H), 0,09 (m, 6H).

205.iii. *Éster terc-butílico del ácido [(2RS)-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-(4RS)-hidroxi-propil]-carbámico:*

- 5 Una solución del intermedio 205.ii (2,3 g, 6,9 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (1,05 g, 1 equiv.) en EtOH/H₂O (9:1, 30 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por FC (2:1 de Hept/AE), dando el intermedio del título en forma de una mezcla de diastereómeros (aceite de color amarillento; 2,07 g, rendimiento del 62 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,69 (m, 1H), 6,19 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 3,25 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,46 (m, 9H), 1,25 (m, 2H), 0,89 (m, 9H), 0,09 (m, 6H).

205.iv. *Éster terc-butílico del ácido {(2RS)-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-(5RS)-il]-propil}-carbámico:*

- 15 Una solución del intermedio 205.iii (1,6 g, 3,3 mmol) en THF (60 ml) se trató con CDI (0,8 g, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 72 h, se diluyó con AE y se lavó con agua y salmuera. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (1:1 de Hept/AE), dando el intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo (1,3 g, rendimiento del 77 %).

RMN ¹H (CDCl₃). δ: 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,24 (m, 4H), 4,05 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,44 (m, 9H), 0,89 (m, 9H), 0,11 (m, 6H).

205.v. *(5RS)-(3-amino-(2RS)-hidroxi-propil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:*

- 20 Una solución del intermedio 205.iv (1,3 g, 2,6 mmol) en DCM (3 ml) se trató con TFA (6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, se concentró al vacío y se repartió entre DCM y NH₄OH. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en THF (2,5 ml) y se añadió TBAF (1 M, 4,2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 h y se repartió entre DCM y NH₄OH. La fase org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por FC (9:1 de DCM/MeOH + NH₄OH al 0,5 %), dando el intermedio del título en forma de una espuma de color amarillento (0,3 g, rendimiento del 46 %).

EM (IEN, m/z): 295,5 [M+H⁺].

205.vi. *(3RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(3RS)-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil]-oxazolidin-2-ona:*

- 30 El intermedio 205.v (0,07 g, 0,23 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,05 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El compuesto se aisló después del análisis por FC (19:1 de AE/MeOH, 9:1 + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma de color beige (0,08 g, rendimiento del 69 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,36 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,24 (m, 5H), 4,09 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,93 (m, 3H).

- 35 **Ejemplo 206: 6-((R)-5-{3-[(3-amino-propil)-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

206.i. *Éster terc-butílico del ácido (3-((3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propil}-amino)-propil)-carbámico:*

- 40 El compuesto del Ejemplo 176 (0,08 g, 0,17 mmol) y éster terc-butílico del ácido (3-oxo-propil)-carbámico (0,029 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El intermedio del título se aisló en forma de un aceite amarillento (0,05 g, rendimiento del 47 %).

EM (IEN, m/z): 639,3 [M+H⁺].

206.ii. *6-((R)-5-{3-[(3-amino-propil)-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:*

- 45 El grupo Boc del intermedio 206.i (0,05 g, 0,08 mmol) se retiró de acuerdo con el procedimiento E. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (DCM/MeOH (9:1 + NH₄OH al 1 %) en forma de una espuma incolora (0,03 g, rendimiento del 71 %).

EM (IEN, m/z): 539,2 [M+H⁺].

Ejemplo 207: 6-((R)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-(3-hidroxi-propil)-amino]-propil}-2-oxo-

oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

207.i. 6-((R)-5-{3-[[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 5 El compuesto del Ejemplo 176 (0,08 g, 0,17 mmol) y 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propionaldehído (0,031 g, 1 equiv.) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento K. El intermedio del título se aisló en forma de un aceite amarillento (0,08 g, rendimiento del 74 %).

EM (IEN, m/z): 654,1 [M+H⁺].

207.ii. 6-((R)-5-{3-[[3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-(3 Hidroxi-propil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

- 10 El grupo TBS del intermedio 207.i (0,08 g, 0,122 mmol) se retiró de forma análoga al Ejemplo 179, etapa 179.ii. El compuesto del título se aisló después del análisis por FC (AE, 9:1 de AE/MeOH) y se aisló en forma de una espuma incolora (0,05 g, rendimiento del 76 %).

EM (IEN, m/z): 539,2 [M+H⁺].

- 15 **Ejemplo 208*:** 6-((S*)-5-((S*)-3-[[3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1-hidroxi-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 103.ii (3,4 g, 15,6 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (3,08 g, 18,8 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 103, etapas 103.iii a 103.v y 104. El compuesto se aisló en forma de un sólido incoloro (0,033 g).

EM (IEN, m/z): 498,2 [M+H⁺].

- 20 **Ejemplo 209:** (S*)-5-((S*)-1-amino-3-[[3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo partiendo del intermedio 106.i. (0,32 g, 0,55 mmol) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 107. El compuesto deseado se aisló en forma de una espuma de color amarillo (0,004 g, rendimiento del 1,5 %).

- 25 EM (IEN, m/z): 484,0 [M+H⁺],

Ejemplo 210*: 6-((5RS)-5-((2RS)-3-[[3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

210.i. (2RS, 5RS)-6-{5-[3-amino-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 30 El intermedio del título se obtuvo partiendo del intermedio 205.ii (3,5 g, 10,6 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (1,9 g, 1 equiv.) y siguiendo secuencialmente los procedimientos A, B y E. El intermedio deseado se obtuvo en forma de una espuma de color beige (0,65 g, rendimiento del 14 % en 3 etapas).

EM (IEN, m/z): 438,2 [M+H⁺].

- 35 210.ii. 6-((5RS)-5-((2RS)-3-[[3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del intermedio 210.i (0,325 g, 0,74 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,153 g, 1 equiv.) y usando el procedimiento K antes de eliminar el grupo TBDMS de forma análoga al Ejemplo 109, etapa 109.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,2 g, rendimiento del 52 % en 2 etapas).

- 40 EM (IEN, m/z): 514,2 [M+H⁺].

Ejemplo 211: * 6-((5R5)-5-((2RS)-3-[[3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

- 45 Partiendo del intermedio 210.i (0,325 g, 0,74 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (0,153 g, 1 equiv.) y usando el procedimiento K antes de eliminar el grupo TBDMS de forma análoga al Ejemplo 109, etapa 109.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color beige (0,02 g, rendimiento del 5 % en 2 etapas)

EM (IEN, m/z): 513,2 [M+H⁺].

Ejemplo 212*: 6-((5RS)-5-((2RS)-3-[[3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil}-2-oxo-

oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

272.i. (2RS,5RS)-6-{5-[3-amino-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

5 El intermedio del título se obtuvo partiendo del intermedio 205.ii (3,5 g, 10,6 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,73 g, 1 equiv.) y siguiendo secuencialmente los procedimientos A, B y E. El intermedio deseado se obtuvo en forma de una espuma de color beige (0,88 g, rendimiento del 19,7 % en 3 etapas).

EM (IEN, m/z): 422,2 [M+H⁺].

212.ii. 6-((5RS)-5-((2RS)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

10 Partiendo del intermedio 212.i (0,290 g, 0,67 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (0,14 g, 1 equiv.) y usando el procedimiento K antes de eliminar el grupo TBDMS de forma análoga al Ejemplo 109, etapa 109.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,12 g, rendimiento del 35 % en 2 etapas).

EM (IEN, m/z): 498,2 [M+H⁺].

15 **Ejemplo 213*:** 6-((5RS)-5-((2RS)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Partiendo del intermedio 212.i (0,290 g, 0,67 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (0,14 g, 1 equiv.) y usando el procedimiento K antes de eliminar el grupo TBDMS de forma análoga al Ejemplo 109, etapa 109.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color beige (0,018 g, 5 % en 2 etapas).

20 EM (IEN, m/z): 497,3 [M+H⁺].

Ejemplo 214*: 6-((5RS)-5-((2RS)-3-[(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-ilmetil)-amino]-2-hidroxi-propil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

25 Partiendo del intermedio 212.i (0,290 g, 0,67 mmol) y 7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-carbaldehído (0,14 g, 1 equiv.) y usando el procedimiento K antes de eliminar el grupo TBDMS de forma análoga al Ejemplo 109, etapa 109.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (0,055 g, rendimiento del 16 % en 2 etapas)

EM (IEN, m/z): 497,3 [M+H⁺].

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

30 Estos ensayos se han realizado siguiendo la descripción dada en "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 4ª ed.; Approved standard: NCCLS Document M7-A4; National Committee for Clinical Laboratory Standards: Villanova, PA, Estados Unidos, 1997". Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC; mg/l) se determinaron en medio de cultivo de cationes ajustados de Mueller-Hinton (BBL) mediante un procedimiento de microdilución siguiendo las pautas de la 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 Ejemplo se ensayaron respecto a varias bacterias Gram positivas y Gram negativas. Para el cálculo de los valores medios que se mencionan más adelante, se contabilizaron los valores MIC iguales o menores de 0,063 mg/l siendo como de 0,063 mg/l.

40 Cuando se ensayaron en la cepa *S. aureus* 29213, los compuestos de los Ejemplos mostraron MIC que variaron de 0,015 mg/l a 16 mg/l, con un valor medio de aproximadamente 0,4 mg/l. Cuando se ensayaron en la cepa *E faecalis* 29212, los compuestos de los Ejemplos mostraron MIC que variaron de 0,031 mg/l a 32 mg/l, con un valor medio de aproximadamente 2,1 mg/l. Cuando se ensayaron en la cepa *S. pneumonia* 49619 los compuestos de los Ejemplos mostraron MIC que variaron de 0,015 mg/l a 32 mg/l, con un valor medio de aproximadamente 2,2 mg/l. Cuando se ensayaron en la cepa *M. catarrhalis* A894 los compuestos de los Ejemplos mostraron MIC que variaron de 0,015 mg/l a 32 mg/l, con un valor medio de aproximadamente 0,9 mg/l. Cuando se ensayaron en la cepa *E. coli* 25922 los compuestos de los Ejemplos mostraron MIC que variaron de 0,031 mg/l a 32 mg/l, con un valor medio de aproximadamente 15,9 mg/l.

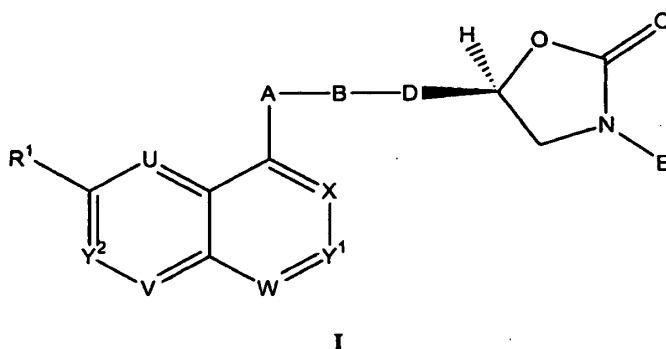
En la tabla a continuación se presentan resultados típicos de los ensayos antibacterianos (MIC en mg/l).

ES 2 560 870 T3

Ejemplo N°	<i>S. aureus</i> 29213	Ejemplo N°	<i>S. aureus</i> 29213	Ejemplo N°	<i>S. aureus</i> 29213
5	≤0,063	91	≤0,063	125	≤0,063
14	≤0,063	92	0,125	135	≤0,063
16	0,125	97	≤0,063	152	≤0,063
22	≤0,063	99	≤0,063	153	≤0,063
28	≤0,063	100	≤0,063	155	≤0,063
29	≤0,063	107	≤0,063	156	≤0,063
35	≤0,063	110	≤0,063	157	0,125
38	≤0,063	111	≤0,063	168	≤0,063
43	≤0,063	113	≤0,063	169	≤0,063
52	0,25	116	≤0,063	171	≤0,063
62	≤0,063	120	0,125	179	≤0,063
63	≤0,063	122	≤0,063	181	≤0,063
72	≤0,063	123	≤0,063	201	≤0,063
89	0,125				

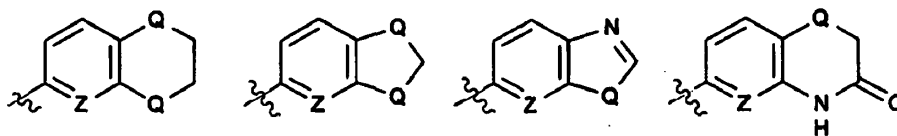
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o ciano;
 cada uno de Y^1 e Y^2 representa CH y 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, también puede representar CR^a , y, en el caso de W, también puede
 representar CR^b , o
 cada uno de U, V, W, X, Y^1 e Y^2 representa CH, o cada uno de U, V, W, X e Y^1 representa CH e Y^2 representa N,
 10 o también
 uno o, con la condición de que que R^1 sea hidrógeno, dos de U, V, W, X, Y^1 e Y^2 representan CR^c y cada uno de
 los restantes representa CH;
 R^a representa halógeno;
 R^b representa alcoxi, alcoxycarbonilo o alcoxialcoxi;
 R^c , cada vez que aparece, representa independientemente hidroxilo o alcoxi;
 15 A es $CH_2CH(OH)$, $CH_2CH(NH_2)$, $CH(OH)CH(NH_2)$ o $CH(NH_2)CH_2$, B es CH_2CH_2 , CH_2NH o $CONH$ y D es CH_2 , o
 A es $CH(OH)CH_2$ y B es CH_2CH_2 , CH_2NH , $N(R^2)CO$, $CONH$ o $N(R^2)CH_2$ y D es CH_2 o B es $N(R^{2a})CH_2$ y D es
 $CH(OH)$, o
 A es $CH(OH)CH(OH)$, B es CH_2NH o $CONH$ y D es CH_2 , o
 20 A es CH_2CH_2 y B es CH_2CH_2 , $NR^{4a}CH_2$, CH_2NR^3 , $NHCO$, $CONR^4$, CH_2O , $CH(OH)CH_2$, $CH_2CH(OH)$,
 $CH(NHR^{3a})CH_2$, $COCH_2$ o CH_2CH_2NH y D es CH_2 o B es CH_2NH y D es CO , o también A es CH_2CH_2 , B es
 $NR^{4b}CH_2$ o CH_2CH_2 y D es $CH(OH)$, o
 A es $CH=CH$, B es CH_2NR^5 , $CONR^6$ o CH_2O y D es CH_2 , o
 A es $C=C$, B es CH_2NH y D es CO , o
 25 A es CH_2CO , B es $NHCH_2$ y D es CH_2 , o
 A es $COCH_2$, B es CH_2CH_2 o $CONH$ y D es CH_2 , o
 A es $CH_2N(R^7)$ y B es CH_2CH_2 , $COCH_2$ o $CH_2CH(OH)$ y D es CH_2 o B es CH_2CH_2 o $CH_2CH(OH)$ y D es $CH(OH)$
 o $CH(NH_2)$, o
 A es $CONH$ o CH_2O , B es CH_2CH_2 y D es CH_2 , o
 30 A es $NHCH_2$ y B es CH_2CH_2 o CH_2NH y D es CH_2 , o B es CH_2NH y D es CO , o
 A es $NHCO$, B es $CH(R^8)NH$ o CH_2CH_2 y D es CH_2 , o
 A es OCH_2 , B es CH_2 , CH_2CH_2 , $CH=CH$ o $CONH$ y D es CH_2 ;
 R^2 es hidrógeno o alquilo;
 R^{2a} es hidrógeno o alquilo;
 35 R^3 es hidrógeno, fenilalquilo, $CO-(CH_2)_p-COOR^3$, $(CH_2)_p-COOR^3$, acilo o aminoalquilo, o también R^3 es alquilo
 que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, siendo p un número entero de 1 a 4 y siendo R^3
 hidrógeno o alquilo;
 R^{3a} es hidrógeno, acilo o alquilsulfonilo;
 R^4 es hidrógeno o alquilo;
 40 R^{4a} es hidrógeno o $(CH_2)_q-COOR^{4a}$, o también R^{4a} es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por
 grupos hidroxilo, siendo q un número entero de 1 a 4 y siendo R^{4a} hidrógeno o alquilo;
 R^{4b} es hidrógeno o alquilo;
 R^5 es hidrógeno o acilo;
 R^6 es hidrógeno, alquilo o fenilalquilo;
 45 R^7 es hidrógeno o $(CH_2)_r-COOR^7$ o también R^7 es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos
 seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, amino y dimetilamino, siendo r un número entero de
 1 a 4 y siendo R^7 hidrógeno o alquilo;
 R^8 es hidrógeno o alquilo;
 E es uno de los siguientes grupos:



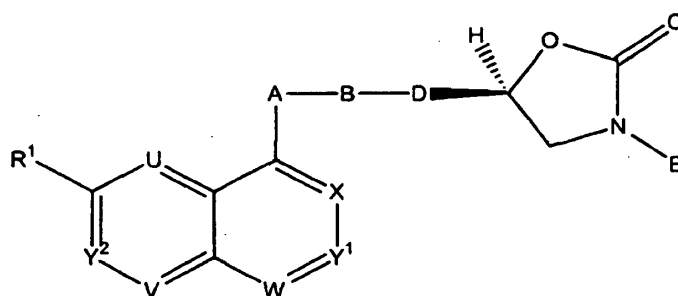
en los que Z es CH o N y Q es O o S, o

E es un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), trifluorometilo y trifluorometoxi;

5

o una sal de tal compuesto.

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



I_{CE}

en la que

- 10 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o ciano;
 cada uno de Y¹, Y² y V representa CH, X representa CH o CR^a y cada uno de U y W representa N, o cada uno de Y¹, Y² y X representa CH, W representa CH o CR^b y cada uno de U y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH y cada uno de W y X representa N, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH, X representa CH o CR^a y W representa N, o cada uno de Y¹, Y², U, W representa CH, X representa CH o CR^a y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², V y W representa CH, X representa CH o CR^a y U representa N, o cada uno de Y¹, Y², X y V representa CH, W representa CR^b y U representa N, o cada uno de U, V, W, X, Y¹ e Y² representa CH, o cada uno de U, V, W, X e Y¹ representa CH e Y² representa N, o también cada uno de U, V, X, Y¹ e Y² representa CH y W representa CR^c, o cada uno de U, V, W, Y¹ e Y² representa CH y X representa CR^c, o cada uno de U, V, W e Y² representa CH y cada uno de X e Y¹ representa CR^c;
- 15 R^a representa halógeno;
 R^b representa alcoxi/alcoxi;
 R^b representa alcoxicarbonilo;
 R^c, cada vez que aparece, representa independientemente hidroxilo o alcoxi;
- 20 A es CH₂CH(OH), CH₂CH(NH₂), CH(OH)CH(NH₂) o CH(NH₂)CH₂, B es CH₂CH₂, CH₂NH o CONH y D es CH₂, o A es CH(OH)CH₂ y B es CH₂CH₂, CH₂NH, N(R²)CO, CONH o N(R²)CH₂ y D es CH₂ o B es N(R^{2a})CH₂ y D es CH(OH), o A es CH(OH)CH(OH), B es CH₂NH o CONH y D es CH₂, o A es CH₂CH₂ y B es CH₂CH₂, NR^{4a}CH₂, CH₂NR³, NHCO, CONR⁴, CH₂O, CH(OH)CH₂, CH₂CH(OH), CH(NHR^{3a})CH₂, COCH₂ o CH₂CH₂NH y D es CH₂ o B es CH₂NH y D es CO, o también A es CH₂CH₂, B es NR^{4b}CH₂ o CH₂CH₂ y D es CH(OH), o A es CH=CH, B es CH₂NR⁵, CONR⁶ o CH₂O y D es CH₂, o A es C≡C, B es CH₂NH y D es CO, o A es CH₂CO, B es NHCH₂ y D es CH₂, o
- 30 A es COCH₂, B es CH₂CH₂ o CONH y D es CH₂, o A es CH₂N(R⁷) y B es CH₂CH₂, COCH₂ o CH₂CH(OH) y D es CH₂ o B es CH₂CH₂ o CH₂CH(OH) y D es CH(OH) o CH(NH₂), o A es CONH o CH₂O, B es CH₂CH₂ y D es CH₂, o A es NHCH₂ y B es CH₂CH₂ o CH₂NH y D es CH₂, o B es CH₂NH y D es CO, o A es NHCO, B es CH(R⁸)NH o CH₂CH₂ y D es CH₂, o A es OCH₂, B es CH₂, CH₂CH₂, CH=CH o CONH y D es CH₂;
- 35 R² es hidrógeno o alquilo;
 R^{2a} es hidrógeno o alquilo;
 R³ es hidrógeno, fenilalquilo, CO-(CH₂)_p-COOR³, (CH₂)_p-COOR³, acilo o aminoalquilo, o también R³ es alquilo

que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, siendo p un número entero de 1 a 4 y siendo R³ hidrógeno o alquilo;

R^{3a} es hidrógeno, acilo o alquilsulfonilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

5 R^{4a} es hidrógeno o (CH₂)_q-COOR^{4a'}, o también R^{4a} es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, siendo q un número entero de 1 a 4 y siendo R^{4a'} hidrógeno o alquilo; R^{4b} es hidrógeno o alquilo;

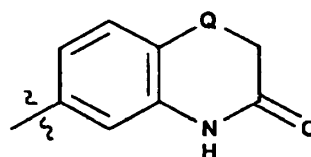
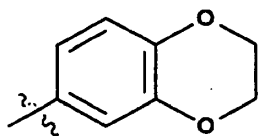
R⁵ es hidrógeno o acilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo o fenilalquilo;

10 R⁷ es hidrógeno o (CH₂)_r-COOR^{7'}, o también R⁷ es alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, amino y dimetilamino, siendo r un número entero de 1 a 4 y siendo R^{7'} hidrógeno o alquilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

E es uno de los siguientes grupos



15 en los que Q es O o S, o

E es un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), trifluorometilo y trifluorometoxi;

o una sal de tal compuesto.

20 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es tal que cuando A es CH₂N(R⁷), entonces B es CH₂CH₂ o COCH₂ y D es CH₂ o B es CH₂CH₂ o CH₂CH(OH) y D es CH(OH) o CH(NH₂), siendo R⁷ hidrógeno o (CH₂)_r-COOR^{7'}, o también siendo R⁷ alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno y dimetilamino, siendo r un número entero de 1 a 4 y siendo R^{7'} hidrógeno o alquilo;

25 o una sal de tal compuesto.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que:

❖ R¹ es hidrógeno o alcoxi;

30 ❖ cada uno de Y¹, Y² y V representa CH, X representa CH o CF y cada uno de U y W representa N, o cada uno de Y¹, Y² y X representa CH, W representa CH o CR^b y cada uno de U y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², U, W representa CH, X representa CH o CF y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², U, W representa CH, X representa CH o CF y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², V y W representa CH, X representa CH o CF y U representa N, o también cada uno de U, V, W, X, Y¹ e Y² representa CH, representando R^b alcoxi/alcoxi;

35 ❖ A es CH(OH)CH₂, B es N(R²)CO y D es CH₂, siendo R³ hidrógeno o metilo, o

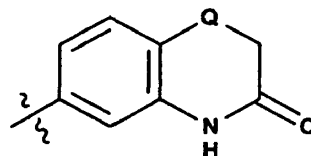
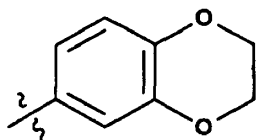
A es CH₂CH₂, B es CH₂CH₂, NR^{4a}CH₂, CH₂NR³, NHCO o CH(OH)CH₂ y D es CH₂, o A es CH₂CH₂, B es NHCH₂ y D es CH(OH), siendo R³ hidrógeno o alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo (particularmente hidrógeno, metilo o 2,3-dihidroxipropilo) y siendo R^{4a} hidrógeno o alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, o

40 A es CH=CH, B es CH₂NH o CONR⁶ y D es CH₂, siendo R⁶ hidrógeno o metilo, o A es CH₂N(R⁷), B es CH₂CH₂ y D es CH₂, o A es CH₂NH, B es CH₂CH₂ o CH₂CH(OH) y D es CH(OH), representando R⁷ hidrógeno o alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por hidroxilo, o

A es NHCH₂, B es CH₂NH y D es CH₂, o también

A es NHCO, B es CH₂NH o CH₂CH₂ y D es CH₂;

❖ E es uno de los grupos representados a continuación

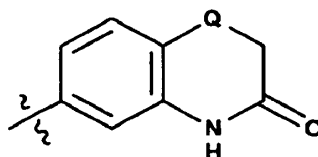


45 en los que Q es O o S;

o una sal de tal compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que:

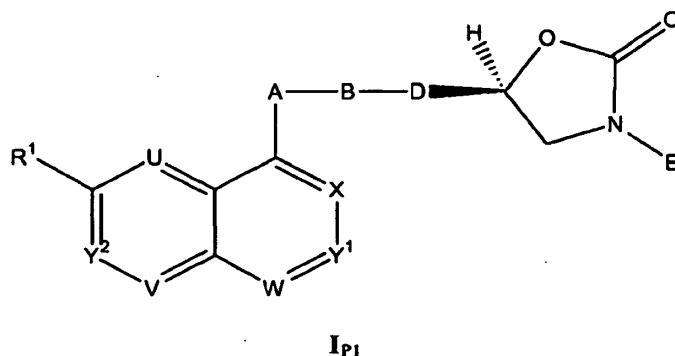
- ❖ R¹ es hidrógeno o metoxi;
- ❖ cada uno de Y¹, Y² y V representa CH, X representa CH o CF y cada uno de U y W representa N, o cada uno de Y¹, Y², U y V representa CH, X representa CH o CF y W representa N, o cada uno de Y¹, Y², U, W representa CH, X representa CH o CF y V representa N, o cada uno de Y¹, Y², V y W representa CH, X representa CH o CF y U representa N, o también
- 5 cada uno de U, V, W, X, Y¹ e Y² representa CH;
- ❖ A es CH₂CH₂, B es NHCH₂, CH₂NR³ o CH(OH)CH₂ y D es CH₂, siendo R³ hidrógeno o alquilo que está sustituido una o dos veces por grupos hidroxilo, o
- A es CH=CH, B es CONH y D es CH₂, o
- 10 A es CH₂N(R⁷), B es CH₂CH₂ y D es CH₂, o A es CH₂NH, B es CH₂CH₂ y D es CH(OH), representando R⁷ hidrógeno o alquilo que puede estar sustituido una o dos veces por hidroxilo, o también
- A es NHCH₂, B es CH₂NH y D es CH₂;
- ❖ E es el grupo



15 en el que Q es O o S;

o una sal de tal compuesto.

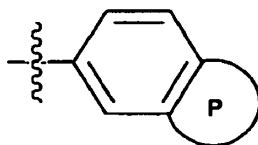
6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula I_{P1}



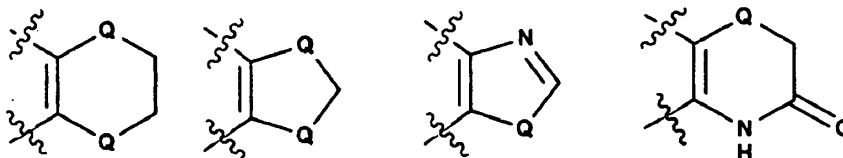
en la que

- 20 R¹ es hidrógeno, halógeno, alcoxi o ciano;
- uno o dos de U, V, W y X representan N, y cada uno de los restantes representa CH o, en el caso de X, también puede representar CR^a;
- R^a representa halógeno;
- 25 cada uno de Y¹ e Y² representa CH;
- A es CH₂CH(OH), CH₂CH(NH₂), CH(OH)CH(NH₂) o CH(NH₂)CH₂, B es CH₂CH₂, CH₂NH o CONH y D es CH₂, o
- A es CH(OH)CH₂, B es CH₂CH₂, CH₂NH, N(R²)CO o CONH y D es CH₂, o A es CH(OH)CH(OH), B es CH₂NH o
- 30 CONH y D es CH₂, o
- A es CH₂CH₂ y B es NHCH₂, CH₂NR³, NHCO o CONR⁴ y D es CH₂ o B es CH₂NH y D es CO, o
- A es CH=CH, B es CH₂NR⁵ o CONR⁶ y D es CH₂, o
- 35 A es C≡C, B es CH₂NH y D es CO, o
- A es CH₂CO, B es NHCH₂ y D es CH₂, o
- A es COCH₂, B es CH₂CH₂ o CONH y D es CH₂, o
- A es CH₂N(R⁷), B es CH₂CH₂ o COCH₂ y D es CH₂, o
- A es CONH, B es CH₂CH₂ y D es CH₂, o
- 40 A es NHCH₂ y B es CH₂CH₂ o CH₂NH y D es CH₂, o B es CH₂NH y D es CO, o
- A es NHCO, B es CH(R⁸)NH o CH₂CH₂ y D es CH₂;
- R² es hidrógeno o alquilo;
- R³ es hidrógeno, alquilo, fenilalquilo, CO-(CH₂)_p-COOH, acilo o aminoalquilo,
- siendo p un número entero de 1 a 4;
- R⁴ es hidrógeno o alquilo;
- R⁵ es hidrógeno o acilo;
- R⁶ es hidrógeno, alquilo o fenilalquilo;
- R⁷ es hidrógeno o alquilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;
E es un grupo de fórmula



en la que P es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes anillos:



5

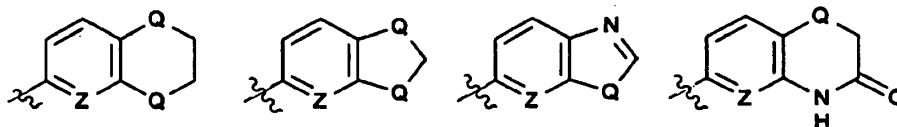
en los que Q es O o S, o

E es un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), trifluorometilo y trifluorometoxi;

10 o una sal de tal compuesto.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ es alcoxi;
o una sal de tal compuesto.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que E es uno de los siguientes grupos:



15 en los que Z es CH o N y Q es O o S;

o una sal de tal compuesto.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que E es 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo;
o una sal de tal compuesto.

20 10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E es un grupo fenilo que está sustituido una o dos veces en la posición o posiciones meta y/o para por sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), trifluorometilo y trifluorometoxi;
o una sal de tal compuesto.

25 11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre los siguientes compuestos:

- (E)-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida;
- (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-acrilamida;
- 30 - (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-etil-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida;
- (E)-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- 35 - (E)-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida;
- 40 - (E)-N-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;

- (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-2-oxo-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-3-(2-ciano-quinolin-8-il)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-fluoro-quinolin-4-il)-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(2-metoxi-quinolin-8-il)-acrilamida;
- 5 - (E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-N-[(R)-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;
- (E)-N-[(R)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-metil-acrilamida;
- 10 - N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
- 3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[E]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 15 - (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-[(E)-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alil]-acetamida;
- 6-((R)-5-[[E]-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 20 - 6-((R)-5-[[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-N-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-acetamida;
- Ácido N-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-succinámico;
- 25 - N-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-({etil-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil] -amino)-metil}-oxazolidin-2-ona;
- (R)-5-({(2-amino-etil)-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil}-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona;
- 30 - 6-[(R)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil}-oxazolidin-2-ona;
- (R)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil}-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-etil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil}-oxazolidin-2-ona;
- 35 - (R)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil}-3-(4-propilfenil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil}-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil}-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-({[3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-propil]-metil-amino)-metil}-oxazolidin-2-ona;
- [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amida} del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
- 40 - (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- (2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-propionamida;
- 45 - N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
- (R)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
- (S)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
- 50 - (Z)-N-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acrilamida;
- [3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-prop-2-inil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
- 55 - [2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etil]-amida del ácido (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-carboxílico;
- (S)-2-[[[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propionamida;
- 2-[[[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida;
- 60 - 2-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-il]-N-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-acetamida;
- N-[(R)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-3-(3-metoxi-quinolin-5-il)-N-metil-propionamida;
- N-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-[[[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-acetamida;
- 65 - N-[(R)-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-N-metil-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-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propoximetil]-oxazolidin-2-ona;
- N-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acetamida;
- 5 - 6-((S)-5-((S)-1-hidroxi-2-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(*E*)-4-(6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-but-2-enil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-butilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((R)-5-[[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-butilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 10 - 6-((R)-5-[5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pentil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 15 - (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(((S)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-[(R)-5-(((S)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 20 - 6-[(R)-5-(((R)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[(R)-5-(((R)-2,3-dihidroxi-propil)-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino)-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 25 - éster terc-butílico del ácido {[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-acético;
- éster metílico del ácido 3-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-propiónico;
- 30 - éster etílico del ácido 4-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-butírico;
- ácido {[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-acético;
- ácido 3-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-amino}-propiónico;
- 35 - 6-((R)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[3-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[3-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 40 - 6-((R)-5-[[3-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(1*R*,2*S*)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil]-oxazolidin-2-ona;
- 45 - (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(1*R*,2*S*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil]-oxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(1*R*,2*S*)-1,2-dihidroxi-3-[(3-metoxi-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-propil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((S)-5-[(1*R*,2*S*)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 50 - 6-((S)-5-[(1*R*,2*S*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-[(1*R*,2*S*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 55 - (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[(1*S*,2*R*)-1,2-dihidroxi-3-[(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil]-oxazolidin-2-ona;
- 6-((S)-5-[(1*S*,2*R*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-[(1*S*,2*R*)-3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-1,2-dihidroxi-propil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 60 - 2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-iloxi)-N-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida;
- 6-((R)-5-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-[[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilamino)-etilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 65 - 6-((R)-5-[[3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propilamino]-metil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-

ona;

- 6-((*R*)-5-{3-[(3-amino-propil)-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

5 - 6-((*R*)-5-{3-[(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-(3-hidroxi-propil)-amino]-propil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

o una sal de tal compuesto.

12. Como medicamento, un compuesto de fórmula I, como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

14. Uso de un compuesto de fórmula I, como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

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