

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 056**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2012** **E 12791863 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2776431**

54 Título: **Derivados de 2-oxo-oxazolidin-3,5-diilo antibióticos**

30 Prioridad:

08.11.2011 WO PCT/IB2011/054968

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

31.08.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 581 056 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 2-oxo-oxazolidin-3,5-diilo antibióticos

La presente invención se refiere a derivados antibióticos de 2-oxo-oxazolidin-3,5-diilo, una composición farmacéutica antibacteriana que los contiene y al uso de estos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas). Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra una variedad de patógenos humanos y veterinarios que incluyen, entre otros, micobacterias, bacterias anaerobias y aerobias Gram-positivas y Gram-negativas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva sobre los microorganismos para producir mecanismos de resistencia basados genéticamente. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerbaron el problema del desarrollo de resistencia mediante la creación de situaciones de crecimiento lento para microbios patógenos, por ejemplo, en las articulaciones artificiales, y mediante el apoyo de los depósitos de huéspedes a largo plazo, por ejemplo, en pacientes inmunocomprometidos.

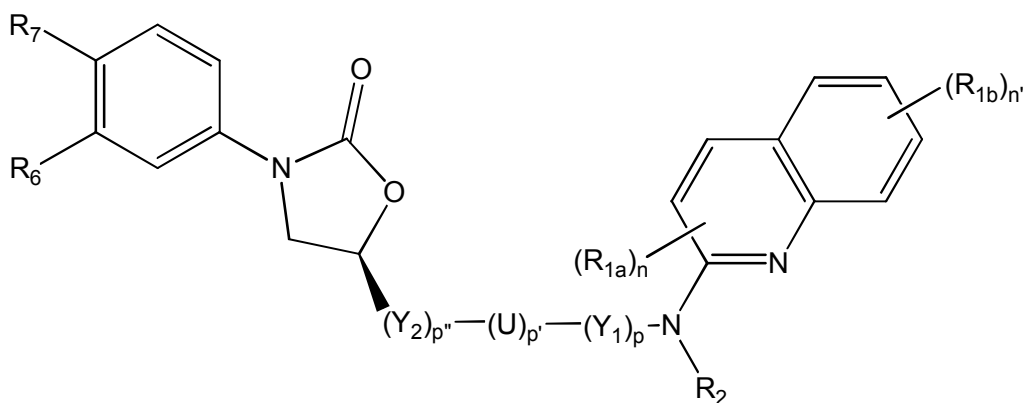
En entornos hospitalarios, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, se están convirtiendo en resistentes a múltiples fármacos y por consiguiente difíciles, si no imposibles de tratar:

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

Además, la incidencia de cepas Gram-negativas resistentes a multifármacos, tales como de *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, está aumentando constantemente y nuevos organismos emergentes tales como *Acinetobacter spp.* o *Clostridium difficile*, que se han seleccionado durante la terapia con los antibióticos usados en la actualidad, se están convirtiendo en un problema real en entornos hospitalarios. Por lo tanto, existe una alta necesidad médica de nuevos agentes antibacterianos que superen estos bacilos resistentes a multifármacos.

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

Los documentos WO 2006/024171 y US 2007/0060558 describen compuestos antibacterianos de la fórmula (A1)



(A1)

en la que

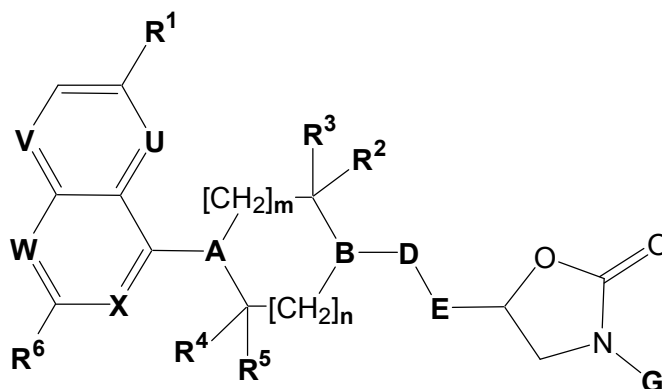
n y n' representan cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

R_{1a} y R_{1b} pueden (en particular) representar cada uno independientemente halógeno, alquilo (C_1 - C_6) o alcoxi (C_1 - C_6);

R_2 en particular puede representar H y el grupo $-(Y_1)_p-(U)_p-(Y_2)_{p'}$ - en particular puede representar 2-etilamino, 2-propilamino o 3-propilamino, o también R_2 pueden formar una estructura cíclica con Y_1 , U o Y_2 ;

R_6 y R_7 pueden (entre otras posibilidades) formar juntos una estructura cíclica.

Además, el documento WO 2008/126034 describe compuestos antibacterianos de la fórmula (A2)



(A2)

5 en la que

R¹ representa hidrógeno, alcoxi, halógeno o ciano;

uno o dos de U, V, W, y X representa(n) N y el resto representan cada uno CH, o, en el caso de X, representa

CR^a, R^a representa H o halógeno;

cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ en particular pueden representar H;

10 R⁶ representa H o alquilo (C₁-C₄);

A, B, m, n, D y E en particular pueden tener los siguientes significados respectivos:

▪ A representa N, B representa N, D representa un enlace, E representa CH₂ o *-COCH₂- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B, y m y n representan cada uno 1; o

15 ▪ A representa N, B representa C(OH), D representa un enlace, E representa CH₂, y m y n representan cada uno 1; o

▪ A representa N, B representa CH, D representa NR^b, E representa CH₂, R^b representa H o alquilo (C₁-C₄), y m y n representan cada uno 1; o

20 ▪ A representa N, B representa CH, D representa NH, E representa CH₂, m representa el número entero 2, y n representa 0, o

▪ A representa N, B representa CH, D representa NR^c, E representa CH₂, CO o CH₂CH₂, R^c representa H o alquilo (C₁-C₄), m representa 1, y n representa 0, o

25 ▪ A representa N, B representa CH, D representa *-CH(R^d)-N (R^e)- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B, E representa CH₂ o CO, R^d representa H, R^e representa H o alquilo (C₁-C₄), m representa 1, y n representa 0, o

▪ A representa N, B representa CH, D representa *-CONH- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B, E representa CH₂, m representa 1, y n representa 0, o

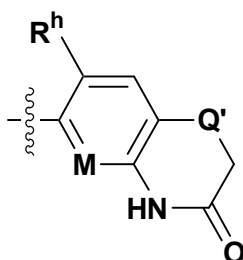
30 ▪ A representa N, B representa C(OH), D representa *-CH₂-NH- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B, E representa CH₂, m representa 1, y n representa 0, o

▪ A representa N, B representa CH, D representa *-CO-NH- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B, E representa CH₂, y m y n representan cada uno 0, o

35 ▪ A representa N, B representa CH, D representa *-CH₂-N (R^f)- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B, E representa CH₂, CH₂CH₂ o CO, R^f representa H o alquilo (C₁-C₄), y m y n representan cada uno 0, o

▪ A representa N, B representa CH, D representa NR^g, E representa CH₂, CH₂CH₂, CO o *-COCH₂- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B, R^g representa H, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₂-C₄) que está mono- o di-sustituido con hidroxí, y m y n representan cada uno 0;

G en particular puede representar un grupo

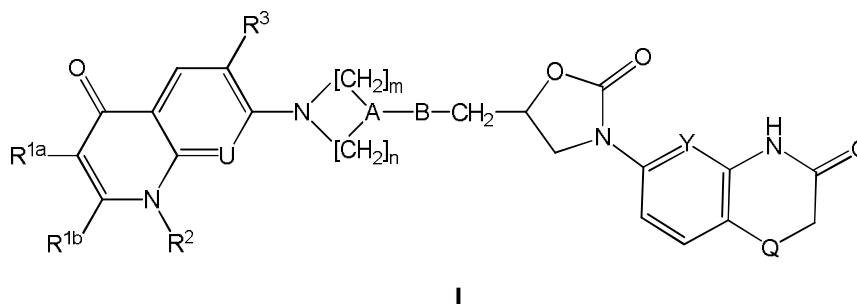


en la que R^h representa H o flúor, M representa CH o N y Q' representan O o S.

La presente invención proporciona compuestos antibacterianos adicionales que comprenden un motivo 2-oxo-oxazolidin-3,5-diilo, es decir, los compuestos de la fórmula I descritos en la presente.

Diversas realizaciones de la invención se presentan a continuación:

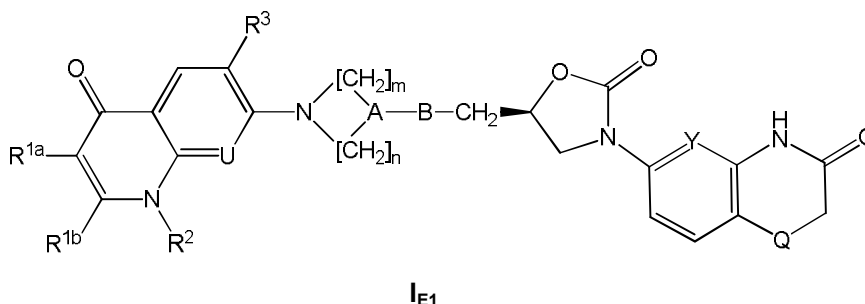
5 1) La invención se refiere a los compuestos de fórmula I



en la que

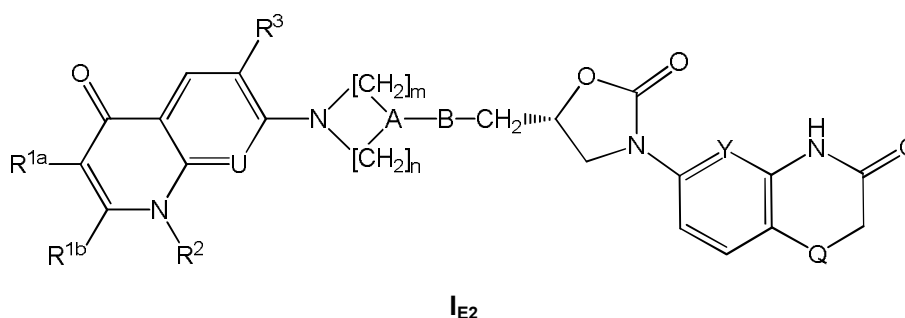
10 R^{1a} representa H o carboxi y R^{1b} representa H, o R^{1a} y R^{1b} representan juntos o bien el grupo *-C(O)-NH-S-[#] o el grupo *-C(OH)=N-S-[#] en la que "*" representa el punto de unión de R^{1a} y "[#]" representa el punto de unión de R^{1b};
 R² representa H, alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), bencilo o cicloalquilo (C₃-C₅);
 R³ representa H o halógeno (especialmente flúor);
 U representa N o CR⁴, en el que R⁴ es H o alcoxi (C₁-C₃);
 15 A representa CH, B representa NH, m representa 1 o 2 y n representa 1 o 2, o A representa N, B está ausente (es decir, A está directamente unido al grupo CH₂), m representa 2 y n representa 2;
 Y representa CH o N; y
 Q representa O o S.

20 2) La invención en particular se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1), que son también compuestos de fórmula I_{E1}



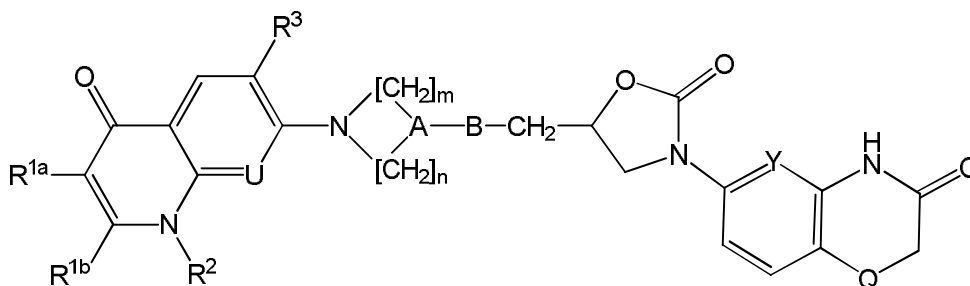
25 en la que la configuración absoluta del resto de oxazolidinona es como se representa en la fórmula I_{E1} [es decir la configuración absoluta del resto de oxazolidinona es (R)].

3) La invención también se refiere en particular a los compuestos de fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1), que son también compuestos de fórmula I_{E2}



en la que la configuración absoluta del resto de oxazolidinona es como se representa en la fórmula I_{E2} [es decir la configuración absoluta del resto de oxazolidinona es (S)].

4) La invención se refiere en particular a los compuestos de fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1), que son también compuestos de fórmula I_P



I_P

en la que

R^{1a} representa H o carboxi;

R^{1b} representa H;

R² representa H, alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), bencilo o cicloalquilo (C₃-C₅);

R³ representa H o halógeno (especialmente flúor);

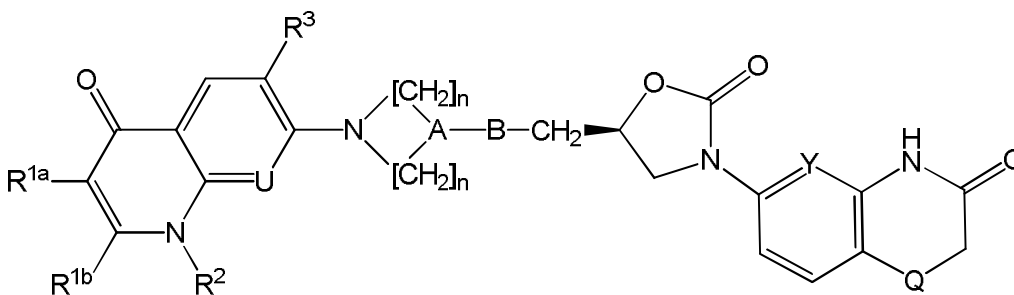
U representa N o CR⁴; en el que R⁴ es H o alcoxi (C₁-C₃);

A representa CH, B representa NH y m representa 1 y n representa 2; o A representa N, B está ausente (es decir, A está unido directamente al grupo CH₂), m representa 2 y n representa 2;

Y representa CH o N; y

Q representa O o S.

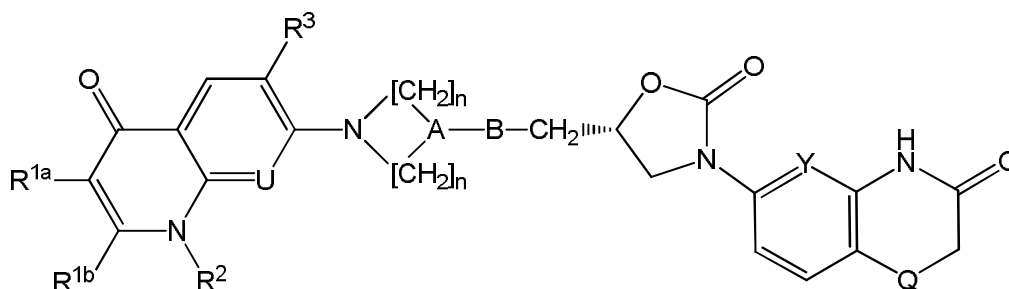
5) Otra realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I_P de acuerdo con la realización 4) que también son compuestos de la fórmula I_{PE1}



I_{PE1}

en la que la configuración absoluta del resto de oxazolidinona es como se representa en la fórmula I_{E1} [es decir, la configuración absoluta del resto de oxazolidinona es (R)].

6) Incluso otra realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I_P de acuerdo con la realización 4) que también son compuestos de la fórmula I_{PE2}



I_{PE2}

en la que la configuración absoluta del resto de oxazolidinona es como se representa en la fórmula I_{PE2} [es decir la configuración absoluta del resto de oxazolidinona es (S)].

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y se pretenden aplicar uniformemente en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que otra definición exponga expresamente lo contrario proporciona una definición más amplia o más reducida:

❖ El término "alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alquilo (C₁-C_x)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo y etilo.

❖ La expresión "hidroxialquilo (C_x-C_y)" (cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo hidroxialquilo en el que el grupo alquilo contiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo (C₁-C₃), incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-etilo y 3-hidroxi-propilo. Los grupos hidroxialquilo (C₁-C₃) preferidos son 2-hidroxi-etilo y 3-hidroxi-propilo. Los ejemplos representativos de los grupos hidroxialquilo (C₂-C₃) incluyen, pero no están limitados a, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo y 3-hidroxi-propilo. Los grupos hidroxialquilo (C₂-C₃) preferidos son 2-hidroxi-etilo y 3-hidroxi-propilo.

❖ El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico saturado con tres a seis átomos de carbono en el anillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. La expresión "cicloalquilo (C₃-C_x)" (siendo x un número entero entre 4 y 6) se refiere a un grupo monocíclico saturado que contiene de 3 a x átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo (C₃-C₅) contiene de tres a cinco átomos de carbono. Cualquier grupo cicloalquilo como se define en el presente documento puede sustituirse con uno, dos sustituyentes de halógeno en particular flúor. El término "cicloalquilo" se refiere preferentemente a ciclopropilo.

❖ El término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alcoxi (C_x-C_y)" (cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Los preferidos son metoxi y etoxi. El más preferido es metoxi. Para el sustituyente R⁴ se prefiere metoxi.

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

❖ El término "carboxi" se refiere al grupo -COOH.

7) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6) en la que R^{1a} representa carboxi y R^{1b} representa H, o R^{1a} y R^{1b} representan juntos o bien el grupo *-C(O)-NH-S-[#] o el grupo *-C(OH)=N-S-[#] en el que "*" representa el punto de unión de R^{1a} y "[#]" representa el punto de unión de R^{1b}.

8) De acuerdo con una variante de realización 7), los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 7) serán tal que R^{1a} representa carboxi y R^{1b} representa H.

9) De acuerdo con la otra variante de realización 7), los compuestos de fórmula I de acuerdo con la forma de realización 7) serán tal que R^{1a} y R^{1b} representan juntos o bien el grupo *-C(O)-NH-S-[#] o el grupo *-C(OH)=N-S-[#] en el que "*" representa el punto de unión de R^{1a} y "[#]" representa el punto de unión de R^{1b}.

10) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9) en la que R² representa H, alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₂-C₃), bencilo o cicloalquilo (C₃-C₅).

11) De acuerdo con una variante de realización 10), los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 10) serán tal que R² representa alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₅) (especialmente ciclopropilo).

12) De acuerdo con otra variante de la realización 10), los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 10) serán tal que R² representa bencilo.

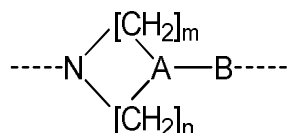
13) De acuerdo con otra variante de la realización 10), los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 10) serán tal que R² representa ciclopropilo.

14) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 13) en la que R³ representa halógeno (especialmente flúor).

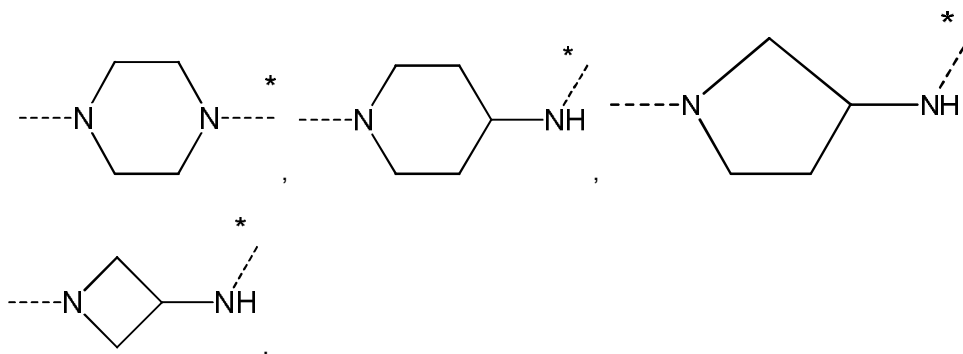
15) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14) en la que U representa N.

16) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14) en la que U representa CR^4 en el que R^4 es H o alcoxi (C_1 - C_3) (especialmente H).

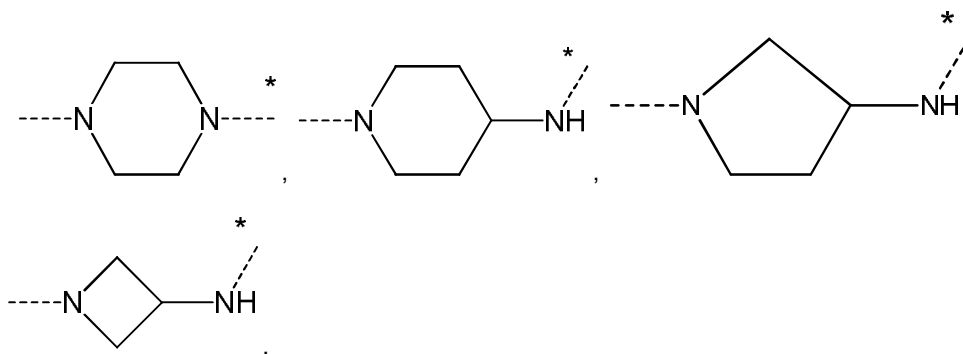
5 17) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), o para los compuestos de fórmula I como se definen en cualquiera de las realizaciones 1) a 3) tomadas junto con cualquiera de las realizaciones 7) a 16), en la que el grupo



se selecciona de los grupos

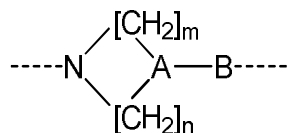


10 y en la que los asteriscos indican el enlace de unión de dichos grupos al grupo CH_2 que está unido al resto de oxazolidinona. Se selecciona de los grupos

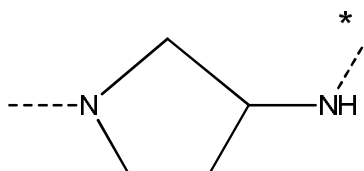


15 y en la que los asteriscos indican el enlace de unión de dichos grupos al grupo CH_2 que está unido al resto de oxazolidinona.

18) De acuerdo con una variante particular de la realización 17), los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 17) serán tales que el grupo

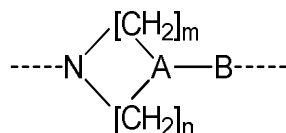


20 es el grupo

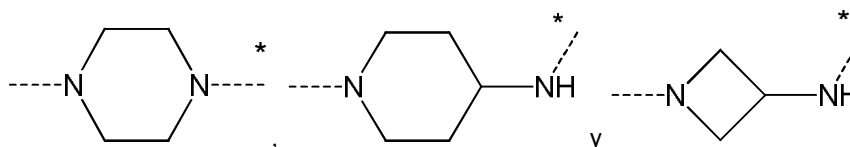


en el que los asteriscos indican el enlace de unión de dicho grupo al grupo CH₂ que está unido al resto de oxazolidinona.

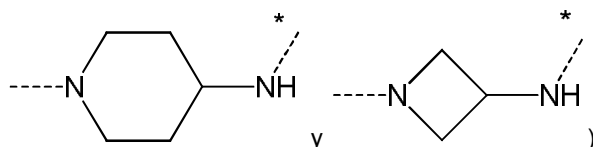
19) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 4) a 6), o a los compuestos de fórmula I como se define en cualquiera de las realizaciones 4) a 6) tomadas junto con cualquiera de las realizaciones 7) a 16), en la que el grupo



se selecciona de los grupos



(y especialmente de los grupos



en los que los asteriscos indican el enlace que une dichos grupos al grupo CH₂ que está unido al resto de oxazolidinona.

20) Aún en una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en cualquiera de las realizaciones 1) a 3), o a los compuestos de fórmula I como se define en cualquiera de las realizaciones 1) a 3) tomadas junto con cualquiera de las realizaciones 7) a 16), en la que A representa CH, B representa NH, m representa 1 o 2 y n representa 1 o 2.

21) De acuerdo con una variante de la realización 20), los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 20) serán tales que A representa CH, B representa NH, m representa 1 y n representa 1.

22) De acuerdo con otra variante de la realización 20), los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 20) serán tales que A representa CH, B representa NH, m representa 1 y n representa 2.

23) De acuerdo con otra variante de la realización 20), los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 20) serán tales que A representa CH, B representa NH, m representa 2 y n representa 2.

24) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 4) a 6), o de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 4) a 6) tomadas junto con cualquiera de las realizaciones 8) y 11) a 16), en el que A representa CH, B representa NH y cada una de m y n representa 1.

25) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 4) a 6), o de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 4) a 6) tomada junto con cualquiera de las realizaciones 8) y 11) a 16), en la que A representa N, B está ausente y cada una de m y n representa 2.

26) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 4) a 6), o de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 4) a 6) tomadas junto con cualquiera de las realizaciones 8) y 11) a 16), en la que A representa CH, B es NH y cada una de m y n representa 2.

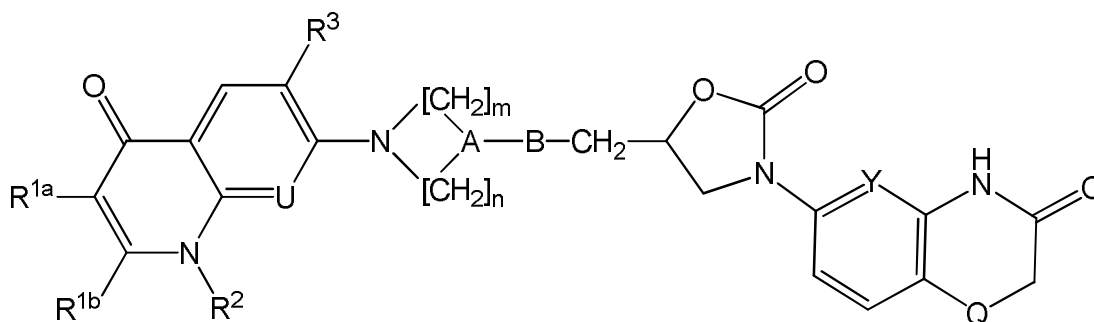
27) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26) en la que Y representa CH o N y Q representa O, o Y representa CH y Q representa S.

28) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26) en la que Y representa N y Q representa O, o Y representa CH y Q representa S.

29) Una realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en la que:

- R^{1a} representa carboxi y R^{1b} representa H, o R^{1a} y R^{1b} representan en conjunto el grupo *-C(O)-NH-S-[#] o el grupo *-C(OH)=N-S-[#] en el que "*" representa el punto de unión de R^{1a} y "[#]" representa el punto de unión de R^{1b};
- R² representa ciclopropilo;
- R³ representa flúor;
- U representa N;
- A representa CH, B representa NH, m representa 1 o 2 y n representa 1 o 2;
- Y representa N; y
- Q representa O.

30) De acuerdo con una variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definen en la forma de realización 1) serán también compuestos de fórmula I₂


$$I_2$$

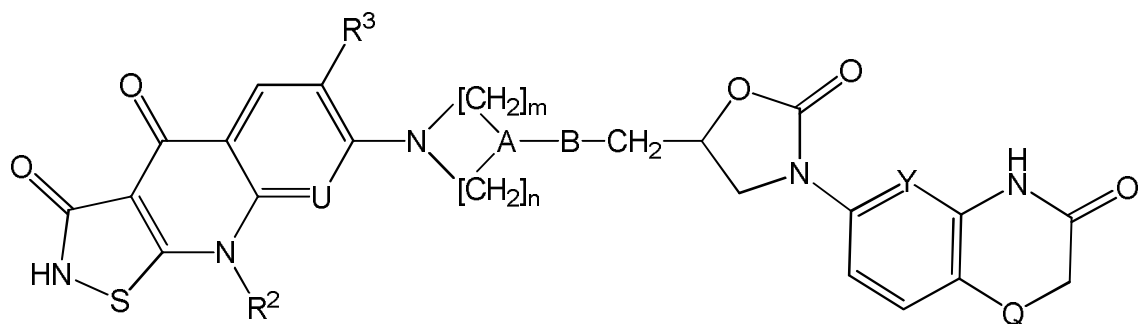
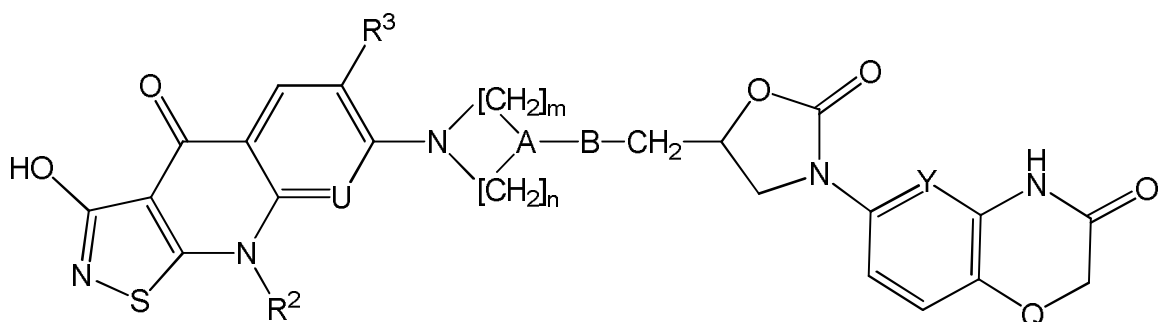
en la que

- R^{1a} representa H o carboxi y R^{1b} representa H;
R² representa H, alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), bencilo o cicloalquilo (C₃-C₅);
R³ representa H o halógeno (especialmente flúor);
U representa N o CR⁴, en el que R⁴ es H o alcoxi (C₁-C₃);
A representa CH, B representa NH, m representa 1 o 2 y n representa 1 o 2; o A representa N, B está ausente (es decir, A está unido directamente al grupo CH₂), m representa 2 y n representa 2;
Y representa CH o N; y
Q representa O o S.

31) Una realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 30), en la que:

- R^{1a} representa carboxi y R^{1b} representa H;
- R² representa ciclopropilo;
- R³ representa flúor;
- U representa N;
- A representa CH, B representa NH, m representa 1 o 2 y n representa 1 o 2;
- Y representa N; y
- Q representa O.

32) De acuerdo con otra variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se definen en la forma de realización 1) serán también compuestos de fórmula I₃ o I₃'

I₃I₃'

5 en la que

R² representa H, alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), bencilo o cicloalquilo (C₃-C₅);

R³ representa H o halógeno (especialmente flúor);

U representa N o CR⁴, en el que R⁴ es H o alcoxi (C₁-C₃);

10 A representa CH, B representa NH, m representa 1 o 2 y n representa 1 o 2; o A representa N, B está ausente (es decir, A está unido directamente al grupo CH₂), m representa 2 y n representa 2;

Y representa CH o N; y

Q representa O o S.

33) Una realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 32), en la que:

- 15
- R² representa ciclopropilo;
 - R³ representa flúor;
 - U representa N;
 - A representa CH, B representa NH, m representa 1 o 2 y n representa 1 o 2;
 - Y representa N; y
 - Q representa O.
- 20

34) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) o 4), que se seleccionan del grupo que consiste en:

- 25
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico;
 - Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
 - Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico;
 - Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
 - 6-((R)-5-{[1-(8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1,8]naftiridin-2-il)-azetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
 - Ácido 1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidin-1-il}-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico;
- 35

- Ácido 1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-7-(3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico;
- Ácido 1-etil-4-oxo-7-(3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- 5 • Ácido 1-ciclopropil-4-oxo-7-(3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-metil-4-oxo-7-(3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- 10 • Ácido 6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-bencil-6-fluoro-4-oxo-7-(3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-4-oxo-7-(3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- 15 • Ácido 6-fluoro-1-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-7-(3-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- 20 • Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico; y
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico.

35) Aún en una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 1), que se seleccionan del grupo que consta de:

- 25 • Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- 30 • Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-[(*S*)-3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil]-pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- 9-ciclopropil-6-fluoro-3-hidroxi-7-(4-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-piperidin-1-il)-9*H*-1-tia-2,8,9-triaza-ciclopenta[*b*]naftalen-4-ona;
- 35 • 9-ciclopropil-6-fluoro-3-hidroxi-7-(3-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-9*H*-1-tia-2,8,9-triaza-ciclopenta[*b*]naftalen-4-ona; y
- 9-ciclopropil-6-fluoro-3-hidroxi-7-{4-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il)-9*H*-1-tia-2,8,9-triaza-ciclopenta[*b*]naftalen-4-ona.

40 36) La invención se refiere además a los grupos de compuestos de fórmula I seleccionados del grupo que consiste en los compuestos enumerados en las realizaciones 34) y 35), grupos de compuestos que, además, corresponden a una de las realizaciones 2) a 33), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

45 37) La invención se refiere además a cualquier compuesto individual de fórmula I seleccionado del grupo que consiste en los compuestos enumerados en las realizaciones 34) y 35), y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dicho compuesto individual.

Cuando la forma plural se usa para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, ésta se entiende que significa también un único compuesto, sal, enfermedad o similar.

50 Cualquier referencia a compuestos de fórmula I, I_{E1} , I_{E2} , I_P , I_{PE1} , I_{PE2} , I_2 , I_3 e I_3' ha de entenderse como referencia también a las sales, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, como sea apropiado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de adición de base y/o ácido inorgánico u orgánico. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

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

A menos que se utilice 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 el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "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 a Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

5 Cada vez que la palabra "entre" se utiliza para describir un rango numérico, se ha de entender que los puntos extremos del rango indicado se incluyen explícitamente en el rango. Por ejemplo: si un rango de temperatura se describe que se encuentra entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C se incluyen en el rango, o si una variable se define como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

10 La presente invención también incluye marcado con isótopos, especialmente compuestos marcados con ²H (deuterio) de fórmula I como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 36), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula I, excepto que uno o más átomos se han reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica normalmente encontrada en la naturaleza. El isótopo marcado, especialmente compuestos marcados con ²H (deuterio) de fórmula I y sales de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, que resulta por ejemplo, en un aumento en la vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación, o puede conducir a la reducción de la inhibición de las enzimas del citocromo P450, que resulta por ejemplo, en un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I no están marcados con isótopos, o están marcados sólo con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula I no están marcados con isótopos en absoluto. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I se pueden preparar en analogía con los procedimientos descritos en lo sucesivo, pero utilizando la variación apropiada de isótopos de los reactivos o materiales de partida adecuados.

25 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (por ejemplo, especialmente oral) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o por inhalación).

En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada del compuesto de fórmula I estará comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día, en particular entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg por día, especialmente entre 50 mg y 200 mg por día.

30 Un aspecto adicional de la invención son composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un material portador/excipientes farmacéuticamente aceptable.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier persona experta en la técnica (véase por ejemplo Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, Estados Unidos, 2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Edición, Philadelphia College of Pharmacy and Science) llevando los compuestos descritos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles inertes, no tóxicos, adecuados, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

40 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, es decir, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 37) anteriores, son adecuados para el uso como compuestos quimioterapéuticos activos en la medicina humana y veterinaria y como sustancias para preservar materiales inorgánicos y orgánicos, en particular, todos los tipos de materiales orgánicos por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

45 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 37) son particularmente activos contra bacterias y organismos similares a las bacterias. Por lo tanto, pueden ser particularmente adecuados en la medicina humana y veterinaria para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos Grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de sangre y tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a antibacterianos conocidos tales como, pero sin limitarse a, beta-lactamas, vancomicina, aminoglucósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; abscesos e infecciones de tejidos blandos y piel sin complicaciones, y fiebre puerperal relacionada con la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*,

grupos Estreptocócicos C-F (estreptococos de colonia diminuta), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones del tracto urinario agudas no complicada relacionadas con la infección por *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos coagulasa negativos, o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades de toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de shock tóxico), o Grupos A, B, y C estreptococos, úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; enfermedad del complejo de *Mycobacterium avium* diseminado (MAC) relacionada con la infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium spp.*; infección odontogénica relacionada con la infección por estreptococos viridans, tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 37), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 37), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden utilizar para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste de infecciones de las vías respiratorias, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y tejidos blandos (ya sea complicadas o no complicadas), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en el hospital), bacteriemia, endocarditis, infecciones intraabdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones por *Clostridium difficile*, infecciones del tracto urinario, infecciones de transmisión sexual, infecciones por cuerpo extraño, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones, infecciones tóxicas, infecciones oftalmológicas, tuberculosis y enfermedades tropicales (por ejemplo, malaria), y en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste de infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y tejidos blandos (ya sea complicadas o no complicadas), neumonía (incluyendo neumonía adquirida en el hospital) y bacteriemia.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 37) pueden además ser útiles para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para el tratamiento de infecciones que están mediadas por bacterias Gram negativas, tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias, *Acinetobacter spp.* incluyendo *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, y *Bacteroides spp.*

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 37) pueden además ser útiles para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para el tratamiento de infecciones que están mediadas por bacterias Gram positivas tales como *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium spp.* y *Propionibacterium acnes*.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 37) pueden además ser útiles para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para el tratamiento de infecciones por protozoos causadas por *Plasmodium malaria*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania spp.*

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

Un aspecto de esta invención se refiere, por lo tanto, al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 37), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana. Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 37), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana (en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por la bacteria *Staphylococcus aureus* o *Acinetobacter baumannii*, y especialmente causada por *Staphylococcus aureus* resistente a las quinolonas o bacteria *Acinetobacter baumannii*).

Así como en los seres humanos, las infecciones bacterianas también pueden tratarse con compuestos de fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

Esta invención, por lo tanto, se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen en la forma de realización 1), o aún más limitado bajo consideración de sus dependencias respectivas por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 37), y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se refiere asimismo al uso de dichos compuestos como medicamentos, especialmente para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana, en particular para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por las bacterias *Staphylococcus aureus* o *Acinetobacter baumannii*, y en particular causada por las bacterias *Staphylococcus aureus* resistente a las quinolonas o *Acinetobacter baumannii*. Las siguientes realizaciones con relación a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo la forma de realización 1) son por lo tanto posibles y deseables y se describen específicamente en el presente documento en forma individualizada:

- 10 7+1, 7+2, 7+3, 7+4, 7+5, 7+6, 8+7+1, 8+7+2, 8+7+3, 8+7+4, 8+7+5, 8+7+6, 9+7+1, 9+7+2, 9+7+3, 9+7+4, 9+7+5, 9+7+6, 10+1, 10+2, 10+3, 10+4, 10+5, 10+6, 10+7+1, 10+7+2, 10+7+3, 10+7+4, 10+7+5, 10+7+6, 10+8+7+1, 10+8+7+2, 10+8+7+3, 10+8+7+4, 10+8+7+5, 10+8+7+6, 10+9+7+1, 10+9+7+2, 10+9+7+3, 10+9+7+4, 10+9+7+5, 10+9+7+6, 11+10+1, 11+10+2, 11+10+3, 11+10+4, 11+10+5, 11+10+6, 11+10+7+1, 11+10+7+2, 11+10+7+3, 11+10+7+4, 11+10+7+5, 11+10+7+6, 11+10+8+7+1, 11+10+8+7+2, 11+10+8+7+3, 11+10+8+7+4, 11+10+8+7+5, 11+10+8+7+6, 11+10+9+7+1, 11+10+9+7+2, 11+10+9+7+3, 11+10+9+7+4, 11+10+9+7+5, 11+10+9+7+6, 12+10+1, 12+10+2, 12+10+3, 12+10+4, 12+10+5, 12+10+6, 12+10+7+1, 12+10+7+2, 12+10+7+3, 12+10+7+4, 12+10+7+5, 12+10+7+6, 12+10+8+7+1, 12+10+8+7+2, 12+10+8+7+3, 12+10+8+7+4, 12+10+8+7+5, 12+10+8+7+6, 12+10+9+7+1, 12+10+9+7+2, 12+10+9+7+3, 12+10+9+7+4, 12+10+9+7+5, 12+10+9+7+6, 13+10+1, 13+10+2, 13+10+3, 13+10+4, 13+10+5, 13+10+6, 13+10+7+1, 13+10+7+2, 13+10+7+3, 13+10+7+4, 13+10+7+5, 13+10+7+6, 13+10+8+7+1, 13+10+8+7+2, 13+10+8+7+3, 13+10+8+7+4, 13+10+8+7+5, 13+10+8+7+6, 13+10+9+7+1, 13+10+9+7+2, 13+10+9+7+3, 13+10+9+7+4, 13+10+9+7+5, 13+10+9+7+6, 14+1, 14+2, 14+3, 14+4, 14+5, 14+6, 14+7+1, 14+7+2, 14+7+3, 14+7+4, 14+7+5, 14+7+6, 14+8+7+1, 14+8+7+2, 14+8+7+3, 14+8+7+4, 14+8+7+5, 14+8+7+6, 14+9+7+1, 14+9+7+2, 14+9+7+3, 14+9+7+4, 14+9+7+5, 14+9+7+6, 14+10+1, 14+10+2, 14+10+3, 14+10+4, 14+10+5, 14+10+6, 14+10+7+1, 14+10+7+2, 14+10+7+3, 14+10+7+4, 14+10+7+5, 14+10+7+6, 14+10+8+7+1, 14+10+8+7+2, 14+10+8+7+3, 14+10+8+7+4, 14+10+8+7+5, 14+10+8+7+6, 14+10+9+7+1, 14+10+9+7+2, 14+10+9+7+3, 14+10+9+7+4, 14+10+9+7+5, 14+10+9+7+6, 14+11+10+1, 14+11+10+2, 14+11+10+3, 14+11+10+4, 14+11+10+5, 14+11+10+6, 14+11+10+7+1, 14+11+10+7+2, 14+11+10+7+3, 14+11+10+7+4, 14+11+10+7+5, 14+11+10+7+6, 14+11+10+8+7+1, 14+11+10+8+7+2, 14+11+10+8+7+3, 14+11+10+8+7+4, 14+11+10+8+7+5, 14+11+10+8+7+6, 14+11+10+9+7+1, 14+11+10+9+7+2, 14+11+10+9+7+3, 14+11+10+9+7+4, 14+11+10+9+7+5, 14+11+10+9+7+6, 14+12+10+1, 14+12+10+2, 14+12+10+3, 14+12+10+4, 14+12+10+5, 14+12+10+6, 14+12+10+7+1, 14+12+10+7+2, 14+12+10+7+3, 14+12+10+7+4, 14+12+10+7+5, 14+12+10+7+6, 14+12+10+8+7+1, 14+12+10+8+7+2, 14+12+10+8+7+3, 14+12+10+8+7+4, 14+12+10+8+7+5, 14+12+10+8+7+6, 14+12+10+9+7+1, 14+12+10+9+7+2, 14+12+10+9+7+3, 14+12+10+9+7+4, 14+12+10+9+7+5, 14+12+10+9+7+6, 14+13+10+1, 14+13+10+2, 14+13+10+3, 14+13+10+4, 14+13+10+5, 14+13+10+6, 14+13+10+7+1, 14+13+10+7+2, 14+13+10+7+3, 14+13+10+7+4, 14+13+10+7+5, 14+13+10+7+6, 14+13+10+8+7+1, 14+13+10+8+7+2, 14+13+10+8+7+3, 14+13+10+8+7+4, 14+13+10+8+7+5, 14+13+10+8+7+6, 14+13+10+9+7+1, 14+13+10+9+7+2, 14+13+10+9+7+3, 14+13+10+9+7+4, 14+13+10+9+7+5, 14+13+10+9+7+6, 15+1, 15+2, 15+3, 15+4, 15+5, 15+6, 15+7+1, 15+7+2, 15+7+3, 15+7+4, 15+7+5, 15+7+6, 15+8+7+1, 15+8+7+2, 15+8+7+3, 15+8+7+4, 15+8+7+5, 15+8+7+6, 15+9+7+1, 15+9+7+2, 15+9+7+3, 15+9+7+4, 15+9+7+5, 15+9+7+6, 15+10+1, 15+10+2, 15+10+3, 15+10+4, 15+10+5, 15+10+6, 15+10+7+1, 15+10+7+2, 15+10+7+3, 15+10+7+4, 15+10+7+5, 15+10+7+6, 15+10+8+7+1, 15+10+8+7+2, 15+10+8+7+3, 15+10+8+7+4, 15+10+8+7+5, 15+10+8+7+6, 15+10+9+7+1, 15+10+9+7+2, 15+10+9+7+3, 15+10+9+7+4, 15+10+9+7+5, 15+10+9+7+6, 15+11+10+1, 15+11+10+2, 15+11+10+3, 15+11+10+4, 15+11+10+5, 15+11+10+6, 15+11+10+7+1, 15+11+10+7+2, 15+11+10+7+3, 15+11+10+7+4, 15+11+10+7+5, 15+11+10+7+6, 15+11+10+8+7+1, 15+11+10+8+7+2, 15+11+10+8+7+3, 15+11+10+8+7+4, 15+11+10+8+7+5, 15+11+10+8+7+6, 15+11+10+9+7+1, 15+11+10+9+7+2, 15+11+10+9+7+3, 15+11+10+9+7+4, 15+11+10+9+7+5, 15+11+10+9+7+6, 15+12+10+1, 15+12+10+2, 15+12+10+3, 15+12+10+4, 15+12+10+5, 15+12+10+6, 15+12+10+7+1, 15+12+10+7+2, 15+12+10+7+3, 15+12+10+7+4, 15+12+10+7+5, 15+12+10+7+6, 15+12+10+8+7+1, 15+12+10+8+7+2, 15+12+10+8+7+3, 15+12+10+8+7+4, 15+12+10+8+7+5, 15+12+10+8+7+6, 15+12+10+9+7+1, 15+12+10+9+7+2, 15+12+10+9+7+3, 15+12+10+9+7+4, 15+12+10+9+7+5, 15+12+10+9+7+6, 15+13+10+1, 15+13+10+2, 15+13+10+3, 15+13+10+4, 15+13+10+5, 15+13+10+6, 15+13+10+7+1, 15+13+10+7+2, 15+13+10+7+3, 15+13+10+7+4, 15+13+10+7+5, 15+13+10+7+6, 15+13+10+8+7+1, 15+13+10+8+7+2, 15+13+10+8+7+3, 15+13+10+8+7+4, 15+13+10+8+7+5, 15+13+10+8+7+6, 15+13+10+9+7+1, 15+13+10+9+7+2, 15+13+10+9+7+3, 15+13+10+9+7+4, 15+13+10+9+7+5, 15+13+10+9+7+6, 15+14+1, 15+14+2, 15+14+3, 15+14+4, 15+14+5, 15+14+6, 15+14+7+1, 15+14+7+2, 15+14+7+3, 15+14+7+4, 15+14+7+5, 15+14+7+6, 15+14+8+7+1, 15+14+8+7+2, 15+14+8+7+3, 15+14+8+7+4, 15+14+8+7+5, 15+14+8+7+6, 15+14+9+7+1, 15+14+9+7+2, 15+14+9+7+3, 15+14+9+7+4, 15+14+9+7+5, 15+14+9+7+6, 15+14+10+1, 15+14+10+2, 15+14+10+3, 15+14+10+4, 15+14+10+5, 15+14+10+6, 15+14+10+7+1, 15+14+10+7+2, 15+14+10+7+3, 15+14+10+7+4, 15+14+10+7+5, 15+14+10+7+6, 15+14+10+8+7+1, 15+14+10+8+7+2, 15+14+10+8+7+3, 15+14+10+8+7+4, 15+14+10+8+7+5, 15+14+10+8+7+6, 15+14+10+9+7+1, 15+14+10+9+7+2, 15+14+10+9+7+3, 15+14+10+9+7+4, 15+14+10+9+7+5, 15+14+10+9+7+6, 15+14+11+10+1, 15+14+11+10+2, 15+14+11+10+3, 15+14+11+10+4, 15+14+11+10+5, 15+14+11+10+6, 15+14+11+10+7+1, 15+14+11+10+7+2, 15+14+11+10+7+3, 15+14+11+10+7+4, 15+14+11+10+7+5, 15+14+11+10+7+6, 15+14+11+10+8+7+1, 15+14+11+10+8+7+2,

ES 2 581 056 T3

	15+14+11+10+8+7+3,	15+14+11+10+8+7+4,	15+14+11+10+8+7+5,	15+14+11+10+8+7+6,
	15+14+11+10+9+7+1,	15+14+11+10+9+7+2,	15+14+11+10+9+7+3,	15+14+11+10+9+7+4,
	15+14+11+10+9+7+5,	15+14+11+10+9+7+6,	15+14+12+10+1,	15+14+12+10+2,
	15+14+12+10+3,	15+14+12+10+4,	15+14+12+10+5,	15+14+12+10+6,
	15+14+12+10+7+1,	15+14+12+10+7+2,	15+14+12+10+7+3,	15+14+12+10+7+4,
5	15+14+12+10+7+5,	15+14+12+10+7+6,	15+14+12+10+8+7+1,	15+14+12+10+8+7+2,
	15+14+12+10+8+7+3,	15+14+12+10+8+7+4,	15+14+12+10+8+7+5,	15+14+12+10+8+7+6,
	15+14+12+10+9+7+1,	15+14+12+10+9+7+2,	15+14+12+10+9+7+3,	15+14+12+10+9+7+4,
	15+14+12+10+9+7+5,	15+14+12+10+9+7+6,	15+14+13+10+1,	15+14+13+10+2,
	15+14+13+10+3,	15+14+13+10+4,	15+14+13+10+5,	15+14+13+10+6,
	15+14+13+10+7+1,	15+14+13+10+7+2,	15+14+13+10+7+3,	15+14+13+10+7+4,
10	15+14+13+10+7+5,	15+14+13+10+7+6,	15+14+13+10+8+7+1,	15+14+13+10+8+7+2,
	15+14+13+10+8+7+3,	15+14+13+10+8+7+4,	15+14+13+10+8+7+5,	15+14+13+10+8+7+6,
	15+14+13+10+9+7+1,	15+14+13+10+9+7+2,	15+14+13+10+9+7+3,	15+14+13+10+9+7+4,
	15+14+13+10+9+7+5,	15+14+13+10+9+7+6,	16+1,	16+2,
	16+3,	16+4,	16+5,	16+6,
	16+7+1,	16+7+2,	16+7+3,	16+7+4,
	16+7+5,	16+7+6,	16+8+7+1,	16+8+7+2,
	16+8+7+3,	16+8+7+4,	16+8+7+5,	16+8+7+6,
15	16+9+7+1,	16+9+7+2,	16+9+7+3,	16+9+7+4,
	16+9+7+5,	16+9+7+6,	16+10+1,	16+10+2,
	16+10+3,	16+10+4,	16+10+5,	16+10+6,
	16+10+7+1,	16+10+7+2,	16+10+7+3,	16+10+7+4,
	16+10+7+5,	16+10+7+6,	16+10+8+7+1,	16+10+8+7+2,
	16+10+8+7+3,	16+10+8+7+4,	16+10+8+7+5,	16+10+8+7+6,
	16+10+9+7+1,	16+10+9+7+2,	16+10+9+7+3,	16+10+9+7+4,
	16+10+9+7+5,	16+10+9+7+6,	16+11+10+1,	16+11+10+2,
	16+11+10+3,	16+11+10+4,	16+11+10+5,	16+11+10+6,
	16+11+10+7+1,	16+11+10+7+2,	16+11+10+7+3,	16+11+10+7+4,
20	16+11+10+7+5,	16+11+10+7+6,	16+11+10+8+7+1,	16+11+10+8+7+2,
	16+11+10+8+7+3,	16+11+10+8+7+4,	16+11+10+8+7+5,	16+11+10+8+7+6,
	16+11+10+9+7+1,	16+11+10+9+7+2,	16+11+10+9+7+3,	16+11+10+9+7+4,
	16+11+10+9+7+5,	16+11+10+9+7+6,	16+12+10+1,	16+12+10+2,
	16+12+10+3,	16+12+10+4,	16+12+10+5,	16+12+10+6,
	16+12+10+7+1,	16+12+10+7+2,	16+12+10+7+3,	16+12+10+7+4,
	16+12+10+7+5,	16+12+10+7+6,	16+12+10+8+7+1,	16+12+10+8+7+2,
	16+12+10+8+7+3,	16+12+10+8+7+4,	16+12+10+8+7+5,	16+12+10+8+7+6,
25	16+12+10+9+7+1,	16+12+10+9+7+2,	16+12+10+9+7+3,	16+12+10+9+7+4,
	16+12+10+9+7+5,	16+12+10+9+7+6,	16+13+10+1,	16+13+10+2,
	16+13+10+3,	16+13+10+4,	16+13+10+5,	16+13+10+6,
	16+13+10+7+1,	16+13+10+7+2,	16+13+10+7+3,	16+13+10+7+4,
	16+13+10+7+5,	16+13+10+7+6,	16+13+10+8+7+1,	16+13+10+8+7+2,
	16+13+10+8+7+3,	16+13+10+8+7+4,	16+13+10+8+7+5,	16+13+10+8+7+6,
	16+13+10+9+7+1,	16+13+10+9+7+2,	16+13+10+9+7+3,	16+13+10+9+7+4,
30	16+13+10+9+7+5,	16+13+10+9+7+6,	16+14+1,	16+14+2,
	16+14+3,	16+14+4,	16+14+5,	16+14+6,
	16+14+7+1,	16+14+7+2,	16+14+7+3,	16+14+7+4,
	16+14+7+5,	16+14+7+6,	16+14+8+7+1,	16+14+8+7+2,
	16+14+8+7+3,	16+14+8+7+4,	16+14+8+7+5,	16+14+8+7+6,
	16+14+9+7+1,	16+14+9+7+2,	16+14+9+7+3,	16+14+9+7+4,
	16+14+9+7+5,	16+14+9+7+6,	16+14+10+1,	16+14+10+2,
	16+14+10+3,	16+14+10+4,	16+14+10+5,	16+14+10+6,
	16+14+10+7+1,	16+14+10+7+2,	16+14+10+7+3,	16+14+10+7+4,
35	16+14+10+7+5,	16+14+10+7+6,	16+14+10+8+7+1,	16+14+10+8+7+2,
	16+14+10+8+7+3,	16+14+10+8+7+4,	16+14+10+8+7+5,	16+14+10+8+7+6,
	16+14+10+9+7+1,	16+14+10+9+7+2,	16+14+10+9+7+3,	16+14+10+9+7+4,
	16+14+10+9+7+5,	16+14+10+9+7+6,	16+14+11+10+1,	16+14+11+10+2,
	16+14+11+10+3,	16+14+11+10+4,	16+14+11+10+5,	16+14+11+10+6,
	16+14+11+10+7+1,	16+14+11+10+7+2,	16+14+11+10+7+3,	16+14+11+10+7+4,
	16+14+11+10+7+5,	16+14+11+10+7+6,	16+14+11+10+8+7+1,	16+14+11+10+8+7+2,
40	16+14+11+10+8+7+3,	16+14+11+10+8+7+4,	16+14+11+10+8+7+5,	16+14+11+10+8+7+6,
	16+14+11+10+9+7+1,	16+14+11+10+9+7+2,	16+14+11+10+9+7+3,	16+14+11+10+9+7+4,
	16+14+11+10+9+7+5,	16+14+11+10+9+7+6,	16+14+12+10+1,	16+14+12+10+2,
	16+14+12+10+3,	16+14+12+10+4,	16+14+12+10+5,	16+14+12+10+6,
	16+14+12+10+7+1,	16+14+12+10+7+2,	16+14+12+10+7+3,	16+14+12+10+7+4,
	16+14+12+10+7+5,	16+14+12+10+7+6,	16+14+12+10+8+7+1,	16+14+12+10+8+7+2,
45	16+14+12+10+8+7+3,	16+14+12+10+8+7+4,	16+14+12+10+8+7+5,	16+14+12+10+8+7+6,
	16+14+12+10+9+7+1,	16+14+12+10+9+7+2,	16+14+12+10+9+7+3,	16+14+12+10+9+7+4,
	16+14+12+10+9+7+5,	16+14+12+10+9+7+6,	16+14+13+10+1,	16+14+13+10+2,
	16+14+13+10+3,	16+14+13+10+4,	16+14+13+10+5,	16+14+13+10+6,
	16+14+13+10+7+1,	16+14+13+10+7+2,	16+14+13+10+7+3,	16+14+13+10+7+4,
	16+14+13+10+7+5,	16+14+13+10+7+6,	16+14+13+10+8+7+1,	16+14+13+10+8+7+2,
50	16+14+13+10+8+7+3,	16+14+13+10+8+7+4,	16+14+13+10+8+7+5,	16+14+13+10+8+7+6,
	16+14+13+10+9+7+1,	16+14+13+10+9+7+2,	16+14+13+10+9+7+3,	16+14+13+10+9+7+4,
	16+14+13+10+9+7+5,	16+14+13+10+9+7+6,	17+1,	17+2,
	17+3,	18+17+1,	18+17+2,	18+17+3,
	19+4,	19+5,	19+6,	20+1,
	20+2,	20+3,	21+20+1,	21+20+2,
	21+20+3,	22+20+1,	22+20+2,	22+20+3,
	23+20+1,	23+20+2,	23+20+3,	24+4,
	24+5,	24+6,	25+4,	25+5,
	25+6,	26+4,	26+5,	26+6,
	27+1,	27+2,	27+3,	27+4,
55	27+5,	27+6,	27+7+1,	27+7+2,
	27+7+3,	27+7+4,	27+7+5,	27+7+6,
	27+8+7+1,	27+8+7+2,	27+8+7+3,	27+8+7+4,
	27+8+7+5,	27+8+7+6,	27+9+7+1,	27+9+7+2,
	27+9+7+3,	27+9+7+4,	27+9+7+5,	27+9+7+6,
	27+10+1,	27+10+2,	27+10+3,	27+10+4,
	27+10+5,	27+10+6,	27+10+7+1,	27+10+7+2,
	27+10+7+3,	27+10+7+4,	27+10+7+5,	27+10+7+6,
	27+10+8+7+1,	27+10+8+7+2,	27+10+8+7+3,	27+10+8+7+4,
	27+10+8+7+5,	27+10+8+7+6,	27+10+9+7+1,	27+10+9+7+2,
	27+10+9+7+3,	27+10+9+7+4,	27+10+9+7+5,	27+10+9+7+6,
	27+11+10+1,	27+11+10+2,	27+11+10+3,	27+11+10+4,
60	27+11+10+5,	27+11+10+6,	27+11+10+7+1,	27+11+10+7+2,
	27+11+10+7+3,	27+11+10+7+4,	27+11+10+7+5,	27+11+10+7+6,
	27+11+10+8+7+1,	27+11+10+8+7+2,	27+11+10+8+7+3,	27+11+10+8+7+4,
	27+11+10+8+7+5,	27+11+10+8+7+6,	27+11+10+9+7+1,	27+11+10+9+7+2,
	27+11+10+9+7+3,	27+11+10+9+7+4,	27+11+10+9+7+5,	27+11+10+9+7+6,
	27+12+10+1,	27+12+10+2,	27+12+10+3,	27+12+10+4,
	27+12+10+5,	27+12+10+6,	27+12+10+7+1,	27+12+10+7+2,
65	27+12+10+7+3,	27+12+10+7+4,	27+12+10+7+5,	27+12+10+7+6,
	27+12+10+8+7+1,	27+12+10+8+7+2,	27+12+10+8+7+3,	27+12+10+8+7+4,
	27+12+10+8+7+5,	27+12+10+8+7+6,	27+12+10+9+7+1,	27+12+10+9+7+2,

ES 2 581 056 T3

	27+12+10+9+7+2, 27+12+10+9+7+3, 27+12+10+9+7+4, 27+12+10+9+7+5, 27+12+10+9+7+6, 27+13+10+1,
	27+13+10+2, 27+13+10+3, 27+13+10+4, 27+13+10+5, 27+13+10+6, 27+13+10+7+1, 27+13+10+7+2,
	27+13+10+7+3, 27+13+10+7+4, 27+13+10+7+5, 27+13+10+7+6, 27+13+10+8+7+1, 27+13+10+8+7+2,
	27+13+10+8+7+3, 27+13+10+8+7+4, 27+13+10+8+7+5, 27+13+10+8+7+6, 27+13+10+9+7+1,
5	27+13+10+9+7+2, 27+13+10+9+7+3, 27+13+10+9+7+4, 27+13+10+9+7+5, 27+13+10+9+7+6, 27+14+1,
	27+14+2, 27+14+3, 27+14+4, 27+14+5, 27+14+6, 27+14+7+1, 27+14+7+2, 27+14+7+3, 27+14+7+4,
	27+14+7+5, 27+14+7+6, 27+14+8+7+1, 27+14+8+7+2, 27+14+8+7+3, 27+14+8+7+4, 27+14+8+7+5,
	27+14+8+7+6, 27+14+9+7+1, 27+14+9+7+2, 27+14+9+7+3, 27+14+9+7+4, 27+14+9+7+5, 27+14+9+7+6,
	27+14+10+1, 27+14+10+2, 27+14+10+3, 27+14+10+4, 27+14+10+5, 27+14+10+6, 27+14+10+7+1,
10	27+14+10+7+2, 27+14+10+7+3, 27+14+10+7+4, 27+14+10+7+5, 27+14+10+7+6, 27+14+10+8+7+1,
	27+14+10+8+7+2, 27+14+10+8+7+3, 27+14+10+8+7+4, 27+14+10+8+7+5, 27+14+10+8+7+6,
	27+14+10+9+7+1, 27+14+10+9+7+2, 27+14+10+9+7+3, 27+14+10+9+7+4, 27+14+10+9+7+5,
	27+14+10+9+7+6, 27+14+11+10+1, 27+14+11+10+2, 27+14+11+10+3, 27+14+11+10+4, 27+14+11+10+5,
	27+14+11+10+6, 27+14+11+10+7+1, 27+14+11+10+7+2, 27+14+11+10+7+3, 27+14+11+10+7+4,
15	27+14+11+10+7+5, 27+14+11+10+7+6, 27+14+11+10+8+7+1, 27+14+11+10+8+7+2, 27+14+11+10+8+7+3,
	27+14+11+10+8+7+4, 27+14+11+10+8+7+5, 27+14+11+10+8+7+6, 27+14+11+10+9+7+1,
	27+14+11+10+9+7+2, 27+14+11+10+9+7+3, 27+14+11+10+9+7+4, 27+14+11+10+9+7+5,
	27+14+11+10+9+7+6, 27+14+12+10+1, 27+14+12+10+2, 27+14+12+10+3, 27+14+12+10+4, 27+14+12+10+5,
	27+14+12+10+6, 27+14+12+10+7+1, 27+14+12+10+7+2, 27+14+12+10+7+3, 27+14+12+10+7+4,
20	27+14+12+10+7+5, 27+14+12+10+7+6, 27+14+12+10+8+7+1, 27+14+12+10+8+7+2, 27+14+12+10+8+7+3,
	27+14+12+10+8+7+4, 27+14+12+10+8+7+5, 27+14+12+10+8+7+6, 27+14+12+10+9+7+1,
	27+14+12+10+9+7+2, 27+14+12+10+9+7+3, 27+14+12+10+9+7+4, 27+14+12+10+9+7+5,
	27+14+12+10+9+7+6, 27+14+13+10+1, 27+14+13+10+2, 27+14+13+10+3, 27+14+13+10+4, 27+14+13+10+5,
	27+14+13+10+6, 27+14+13+10+7+1, 27+14+13+10+7+2, 27+14+13+10+7+3, 27+14+13+10+7+4,
25	27+14+13+10+7+5, 27+14+13+10+7+6, 27+14+13+10+8+7+1, 27+14+13+10+8+7+2, 27+14+13+10+8+7+3,
	27+14+13+10+8+7+4, 27+14+13+10+8+7+5, 27+14+13+10+8+7+6, 27+14+13+10+9+7+1,
	27+14+13+10+9+7+2, 27+14+13+10+9+7+3, 27+14+13+10+9+7+4, 27+14+13+10+9+7+5,
	27+14+13+10+9+7+6, 27+15+1, 27+15+2, 27+15+3, 27+15+4, 27+15+5, 27+15+6, 27+15+7+1, 27+15+7+2,
	27+15+7+3, 27+15+7+4, 27+15+7+5, 27+15+7+6, 27+15+8+7+1, 27+15+8+7+2, 27+15+8+7+3, 27+15+8+7+4,
30	27+15+8+7+5, 27+15+8+7+6, 27+15+9+7+1, 27+15+9+7+2, 27+15+9+7+3, 27+15+9+7+4, 27+15+9+7+5,
	27+15+9+7+6, 27+15+10+1, 27+15+10+2, 27+15+10+3, 27+15+10+4, 27+15+10+5, 27+15+10+6,
	27+15+10+7+1, 27+15+10+7+2, 27+15+10+7+3, 27+15+10+7+4, 27+15+10+7+5, 27+15+10+7+6,
	27+15+10+8+7+1, 27+15+10+8+7+2, 27+15+10+8+7+3, 27+15+10+8+7+4, 27+15+10+8+7+5,
	27+15+10+8+7+6, 27+15+10+9+7+1, 27+15+10+9+7+2, 27+15+10+9+7+3, 27+15+10+9+7+4,
35	27+15+10+9+7+5, 27+15+10+9+7+6, 27+15+11+10+1, 27+15+11+10+2, 27+15+11+10+3, 27+15+11+10+4,
	27+15+11+10+5, 27+15+11+10+6, 27+15+11+10+7+1, 27+15+11+10+7+2, 27+15+11+10+7+3,
	27+15+11+10+7+4, 27+15+11+10+7+5, 27+15+11+10+7+6, 27+15+11+10+8+7+1, 27+15+11+10+8+7+2,
	27+15+11+10+8+7+3, 27+15+11+10+8+7+4, 27+15+11+10+8+7+5, 27+15+11+10+8+7+6,
	27+15+11+10+9+7+1, 27+15+11+10+9+7+2, 27+15+11+10+9+7+3, 27+15+11+10+9+7+4,
40	27+15+11+10+9+7+5, 27+15+11+10+9+7+6, 27+15+12+10+1, 27+15+12+10+2, 27+15+12+10+3,
	27+15+12+10+4, 27+15+12+10+5, 27+15+12+10+6, 27+15+12+10+7+1, 27+15+12+10+7+2,
	27+15+12+10+7+3, 27+15+12+10+7+4, 27+15+12+10+7+5, 27+15+12+10+7+6, 27+15+12+10+8+7+1,
	27+15+12+10+8+7+2, 27+15+12+10+8+7+3, 27+15+12+10+8+7+4, 27+15+12+10+8+7+5,
	27+15+12+10+8+7+6, 27+15+12+10+9+7+1, 27+15+12+10+9+7+2, 27+15+12+10+9+7+3,
45	27+15+12+10+9+7+4, 27+15+12+10+9+7+5, 27+15+12+10+9+7+6, 27+15+13+10+1, 27+15+13+10+2,
	27+15+13+10+3, 27+15+13+10+4, 27+15+13+10+5, 27+15+13+10+6, 27+15+13+10+7+1, 27+15+13+10+7+2,
	27+15+13+10+7+3, 27+15+13+10+7+4, 27+15+13+10+7+5, 27+15+13+10+7+6, 27+15+13+10+8+7+1,
	27+15+13+10+8+7+2, 27+15+13+10+8+7+3, 27+15+13+10+8+7+4, 27+15+13+10+8+7+5,
	27+15+13+10+8+7+6, 27+15+13+10+9+7+1, 27+15+13+10+9+7+2, 27+15+13+10+9+7+3,
50	27+15+13+10+9+7+4, 27+15+13+10+9+7+5, 27+15+13+10+9+7+6, 27+15+14+1, 27+15+14+2, 27+15+14+3,
	27+15+14+4, 27+15+14+5, 27+15+14+6, 27+15+14+7+1, 27+15+14+7+2, 27+15+14+7+3, 27+15+14+7+4,
	27+15+14+7+5, 27+15+14+7+6, 27+15+14+8+7+1, 27+15+14+8+7+2, 27+15+14+8+7+3, 27+15+14+8+7+4,
	27+15+14+8+7+5, 27+15+14+8+7+6, 27+15+14+9+7+1, 27+15+14+9+7+2, 27+15+14+9+7+3,
	27+15+14+9+7+4, 27+15+14+9+7+5, 27+15+14+9+7+6, 27+15+14+10+1, 27+15+14+10+2, 27+15+14+10+3,
55	27+15+14+10+4, 27+15+14+10+5, 27+15+14+10+6, 27+15+14+10+7+1, 27+15+14+10+7+2,
	27+15+14+10+7+3, 27+15+14+10+7+4, 27+15+14+10+7+5, 27+15+14+10+7+6, 27+15+14+10+8+7+1,
	27+15+14+10+8+7+2, 27+15+14+10+8+7+3, 27+15+14+10+8+7+4, 27+15+14+10+8+7+5,
	27+15+14+10+8+7+6, 27+15+14+10+9+7+1, 27+15+14+10+9+7+2, 27+15+14+10+9+7+3,
	27+15+14+10+9+7+4, 27+15+14+10+9+7+5, 27+15+14+10+9+7+6, 27+15+14+11+10+1, 27+15+14+11+10+2,
60	27+15+14+11+10+3, 27+15+14+11+10+4, 27+15+14+11+10+5, 27+15+14+11+10+6, 27+15+14+11+10+7+1,
	27+15+14+11+10+7+2, 27+15+14+11+10+7+3, 27+15+14+11+10+7+4, 27+15+14+11+10+7+5,
	27+15+14+11+10+7+6, 27+15+14+11+10+8+7+1, 27+15+14+11+10+8+7+2, 27+15+14+11+10+8+7+3,
	27+15+14+11+10+8+7+4, 27+15+14+11+10+8+7+5, 27+15+14+11+10+8+7+6, 27+15+14+11+10+9+7+1,
	27+15+14+11+10+9+7+2, 27+15+14+11+10+9+7+3, 27+15+14+11+10+9+7+4, 27+15+14+11+10+9+7+5,
65	27+15+14+11+10+9+7+6, 27+15+14+12+10+1, 27+15+14+12+10+2, 27+15+14+12+10+3, 27+15+14+12+10+4,
	27+15+14+12+10+5, 27+15+14+12+10+6, 27+15+14+12+10+7+1, 27+15+14+12+10+7+2,

	27+15+14+12+10+7+3,	27+15+14+12+10+7+4,	27+15+14+12+10+7+5,	27+15+14+12+10+7+6,
	27+15+14+12+10+8+7+1,	27+15+14+12+10+8+7+2,	27+15+14+12+10+8+7+3,	27+15+14+12+10+8+7+4,
	27+15+14+12+10+8+7+5,	27+15+14+12+10+8+7+6,	27+15+14+12+10+9+7+1,	27+15+14+12+10+9+7+2,
	27+15+14+12+10+9+7+3,	27+15+14+12+10+9+7+4,	27+15+14+12+10+9+7+5,	27+15+14+12+10+9+7+6,
5	27+15+14+13+10+1,	27+15+14+13+10+2,	27+15+14+13+10+3,	27+15+14+13+10+4,
	27+15+14+13+10+5,	27+15+14+13+10+6,	27+15+14+13+10+7+1,	27+15+14+13+10+7+2,
	27+15+14+13+10+7+3,	27+15+14+13+10+7+4,	27+15+14+13+10+7+5,	27+15+14+13+10+7+6,
	27+15+14+13+10+8+7+1,	27+15+14+13+10+8+7+2,	27+15+14+13+10+8+7+3,	27+15+14+13+10+8+7+4,
	27+15+14+13+10+8+7+5,	27+15+14+13+10+8+7+6,	27+15+14+13+10+9+7+1,	27+15+14+13+10+9+7+2,
	27+15+14+13+10+9+7+3,	27+15+14+13+10+9+7+4,	27+15+14+13+10+9+7+5,	27+15+14+13+10+9+7+6,
10	27+16+1,	27+16+2,	27+16+3,	27+16+4,
	27+16+5,	27+16+6,	27+16+7+1,	27+16+7+2,
	27+16+7+3,	27+16+7+4,	27+16+7+5,	27+16+7+6,
	27+16+8+7+1,	27+16+8+7+2,	27+16+8+7+3,	27+16+8+7+4,
	27+16+8+7+5,	27+16+8+7+6,	27+16+9+7+1,	27+16+9+7+2,
	27+16+9+7+3,	27+16+9+7+4,	27+16+9+7+5,	27+16+9+7+6,
	27+16+10+1,	27+16+10+2,	27+16+10+3,	27+16+10+4,
	27+16+10+5,	27+16+10+6,	27+16+10+7+1,	27+16+10+7+2,
15	27+16+10+7+1,	27+16+10+7+2,	27+16+10+7+3,	27+16+10+7+4,
	27+16+10+7+5,	27+16+10+7+6,	27+16+10+8+7+1,	27+16+10+8+7+2,
	27+16+10+8+7+3,	27+16+10+8+7+4,	27+16+10+8+7+5,	27+16+10+8+7+6,
	27+16+10+9+7+1,	27+16+10+9+7+2,	27+16+10+9+7+3,	27+16+10+9+7+4,
	27+16+10+9+7+5,	27+16+10+9+7+6,	27+16+11+10+1,	27+16+11+10+2,
	27+16+11+10+3,	27+16+11+10+4,	27+16+11+10+5,	27+16+11+10+6,
	27+16+11+10+7+1,	27+16+11+10+7+2,	27+16+11+10+7+3,	27+16+11+10+7+4,
	27+16+11+10+7+5,	27+16+11+10+7+6,	27+16+11+10+8+7+1,	27+16+11+10+8+7+2,
20	27+16+11+10+8+7+1,	27+16+11+10+8+7+2,	27+16+11+10+8+7+3,	27+16+11+10+8+7+4,
	27+16+11+10+8+7+5,	27+16+11+10+8+7+6,	27+16+11+10+9+7+1,	27+16+11+10+9+7+2,
	27+16+11+10+9+7+3,	27+16+11+10+9+7+4,	27+16+11+10+9+7+5,	27+16+11+10+9+7+6,
	27+16+12+10+1,	27+16+12+10+2,	27+16+12+10+3,	27+16+12+10+4,
	27+16+12+10+5,	27+16+12+10+6,	27+16+12+10+7+1,	27+16+12+10+7+2,
	27+16+12+10+7+3,	27+16+12+10+7+4,	27+16+12+10+7+5,	27+16+12+10+7+6,
	27+16+12+10+8+7+1,	27+16+12+10+8+7+2,	27+16+12+10+8+7+3,	27+16+12+10+8+7+4,
25	27+16+12+10+8+7+5,	27+16+12+10+8+7+6,	27+16+12+10+9+7+1,	27+16+12+10+9+7+2,
	27+16+12+10+9+7+3,	27+16+12+10+9+7+4,	27+16+12+10+9+7+5,	27+16+12+10+9+7+6,
	27+16+13+10+1,	27+16+13+10+2,	27+16+13+10+3,	27+16+13+10+4,
	27+16+13+10+5,	27+16+13+10+6,	27+16+13+10+7+1,	27+16+13+10+7+2,
	27+16+13+10+7+3,	27+16+13+10+7+4,	27+16+13+10+7+5,	27+16+13+10+7+6,
	27+16+13+10+8+7+1,	27+16+13+10+8+7+2,	27+16+13+10+8+7+3,	27+16+13+10+8+7+4,
	27+16+13+10+8+7+5,	27+16+13+10+8+7+6,	27+16+13+10+9+7+1,	27+16+13+10+9+7+2,
	27+16+13+10+9+7+3,	27+16+13+10+9+7+4,	27+16+13+10+9+7+5,	27+16+13+10+9+7+6,
30	27+16+14+1,	27+16+14+2,	27+16+14+3,	27+16+14+4,
	27+16+14+5,	27+16+14+6,	27+16+14+7+1,	27+16+14+7+2,
	27+16+14+7+3,	27+16+14+7+4,	27+16+14+7+5,	27+16+14+7+6,
	27+16+14+8+7+1,	27+16+14+8+7+2,	27+16+14+8+7+3,	27+16+14+8+7+4,
	27+16+14+8+7+5,	27+16+14+8+7+6,	27+16+14+9+7+1,	27+16+14+9+7+2,
	27+16+14+9+7+3,	27+16+14+9+7+4,	27+16+14+9+7+5,	27+16+14+9+7+6,
	27+16+14+10+1,	27+16+14+10+2,	27+16+14+10+3,	27+16+14+10+4,
	27+16+14+10+5,	27+16+14+10+6,	27+16+14+10+7+1,	27+16+14+10+7+2,
	27+16+14+10+7+3,	27+16+14+10+7+4,	27+16+14+10+7+5,	27+16+14+10+7+6,
	27+16+14+10+8+7+1,	27+16+14+10+8+7+2,	27+16+14+10+8+7+3,	27+16+14+10+8+7+4,
	27+16+14+10+8+7+5,	27+16+14+10+8+7+6,	27+16+14+10+9+7+1,	27+16+14+10+9+7+2,
40	27+16+14+10+9+7+3,	27+16+14+10+9+7+4,	27+16+14+10+9+7+5,	27+16+14+10+9+7+6,
	27+16+14+11+10+1,	27+16+14+11+10+2,	27+16+14+11+10+3,	27+16+14+11+10+4,
	27+16+14+11+10+5,	27+16+14+11+10+6,	27+16+14+11+10+7+1,	27+16+14+11+10+7+2,
	27+16+14+11+10+7+3,	27+16+14+11+10+7+4,	27+16+14+11+10+7+5,	27+16+14+11+10+7+6,
	27+16+14+11+10+8+7+1,	27+16+14+11+10+8+7+2,	27+16+14+11+10+8+7+3,	27+16+14+11+10+8+7+4,
	27+16+14+11+10+8+7+5,	27+16+14+11+10+8+7+6,	27+16+14+11+10+9+7+1,	27+16+14+11+10+9+7+2,
	27+16+14+11+10+9+7+3,	27+16+14+11+10+9+7+4,	27+16+14+11+10+9+7+5,	27+16+14+11+10+9+7+6,
	27+16+14+12+10+1,	27+16+14+12+10+2,	27+16+14+12+10+3,	27+16+14+12+10+4,
	27+16+14+12+10+5,	27+16+14+12+10+6,	27+16+14+12+10+7+1,	27+16+14+12+10+7+2,
	27+16+14+12+10+7+3,	27+16+14+12+10+7+4,	27+16+14+12+10+7+5,	27+16+14+12+10+7+6,
50	27+16+14+12+10+8+7+1,	27+16+14+12+10+8+7+2,	27+16+14+12+10+8+7+3,	27+16+14+12+10+8+7+4,
	27+16+14+12+10+8+7+5,	27+16+14+12+10+8+7+6,	27+16+14+12+10+9+7+1,	27+16+14+12+10+9+7+2,
	27+16+14+12+10+9+7+3,	27+16+14+12+10+9+7+4,	27+16+14+12+10+9+7+5,	27+16+14+12+10+9+7+6,
	27+16+14+13+10+1,	27+16+14+13+10+2,	27+16+14+13+10+3,	27+16+14+13+10+4,
	27+16+14+13+10+5,	27+16+14+13+10+6,	27+16+14+13+10+7+1,	27+16+14+13+10+7+2,
	27+16+14+13+10+7+3,	27+16+14+13+10+7+4,	27+16+14+13+10+7+5,	27+16+14+13+10+7+6,
55	27+16+14+13+10+8+7+1,	27+16+14+13+10+8+7+2,	27+16+14+13+10+8+7+3,	27+16+14+13+10+8+7+4,
	27+16+14+13+10+8+7+5,	27+16+14+13+10+8+7+6,	27+16+14+13+10+9+7+1,	27+16+14+13+10+9+7+2,
	27+16+14+13+10+9+7+3,	27+16+14+13+10+9+7+4,	27+16+14+13+10+9+7+5,	27+16+14+13+10+9+7+6,
	27+17+1,	27+17+2,	27+17+3,	27+18+17+1,
	27+18+17+2,	27+18+17+3,	27+19+4,	27+19+5,
	27+19+6,	27+20+1,	27+20+2,	27+20+3,
60	27+21+20+1,	27+21+20+2,	27+21+20+3,	27+22+20+1,
	27+22+20+2,	27+22+20+3,	27+23+20+1,	27+23+20+2,
	27+23+20+3,	27+24+4,	27+24+5,	27+24+6,
	27+25+4,	27+25+5,	27+25+6,	27+26+4,
	27+26+5,	27+26+6,	28+1,	28+2,
	28+3,	28+4,	28+5,	28+6,
	28+7+1,	28+7+2,	28+7+3,	28+7+4,
	28+7+5,	28+7+6,	28+8+7+1,	28+8+7+2,
	28+8+7+3,	28+8+7+4,	28+8+7+5,	28+8+7+6,
	28+9+7+1,	28+9+7+2,	28+9+7+3,	28+9+7+4,
	28+9+7+5,	28+9+7+6,	28+10+1,	28+10+2,
	28+10+3,	28+10+4,	28+10+5,	28+10+6,
	28+10+7+1,	28+10+7+2,	28+10+7+3,	28+10+7+4,
65	28+10+7+5,	28+10+7+6,	28+10+8+7+1,	28+10+8+7+2,
	28+10+8+7+3,	28+10+8+7+4,	28+10+8+7+5,	28+10+8+7+6,
	28+10+9+7+1,	28+10+9+7+2,	28+10+9+7+3,	28+10+9+7+4,
	28+10+9+7+5,			

ES 2 581 056 T3

28+10+9+7+6, 28+11+10+1, 28+11+10+2, 28+11+10+3, 28+11+10+4, 28+11+10+5, 28+11+10+6,
 28+11+10+7+1, 28+11+10+7+2, 28+11+10+7+3, 28+11+10+7+4, 28+11+10+7+5, 28+11+10+7+6,
 28+11+10+8+7+1, 28+11+10+8+7+2, 28+11+10+8+7+3, 28+11+10+8+7+4, 28+11+10+8+7+5,
 28+11+10+8+7+6, 28+11+10+9+7+1, 28+11+10+9+7+2, 28+11+10+9+7+3, 28+11+10+9+7+4,
 5 28+11+10+9+7+5, 28+11+10+9+7+6, 28+12+10+1, 28+12+10+2, 28+12+10+3, 28+12+10+4, 28+12+10+5,
 28+12+10+6, 28+12+10+7+1, 28+12+10+7+2, 28+12+10+7+3, 28+12+10+7+4, 28+12+10+7+5, 28+12+10+7+6,
 28+12+10+8+7+1, 28+12+10+8+7+2, 28+12+10+8+7+3, 28+12+10+8+7+4, 28+12+10+8+7+5,
 28+12+10+8+7+6, 28+12+10+9+7+1, 28+12+10+9+7+2, 28+12+10+9+7+3, 28+12+10+9+7+4,
 10 28+12+10+9+7+5, 28+12+10+9+7+6, 28+13+10+1, 28+13+10+2, 28+13+10+3, 28+13+10+4, 28+13+10+5,
 28+13+10+6, 28+13+10+7+1, 28+13+10+7+2, 28+13+10+7+3, 28+13+10+7+4, 28+13+10+7+5, 28+13+10+7+6,
 28+13+10+8+7+1, 28+13+10+8+7+2, 28+13+10+8+7+3, 28+13+10+8+7+4, 28+13+10+8+7+5,
 28+13+10+8+7+6, 28+13+10+9+7+1, 28+13+10+9+7+2, 28+13+10+9+7+3, 28+13+10+9+7+4,
 28+13+10+9+7+5, 28+13+10+9+7+6, 28+14+1, 28+14+2, 28+14+3, 28+14+4, 28+14+5, 28+14+6, 28+14+7+1,
 28+14+7+2, 28+14+7+3, 28+14+7+4, 28+14+7+5, 28+14+7+6, 28+14+8+7+1, 28+14+8+7+2, 28+14+8+7+3,
 15 28+14+8+7+4, 28+14+8+7+5, 28+14+8+7+6, 28+14+9+7+1, 28+14+9+7+2, 28+14+9+7+3, 28+14+9+7+4,
 28+14+9+7+5, 28+14+9+7+6, 28+14+10+1, 28+14+10+2, 28+14+10+3, 28+14+10+4, 28+14+10+5,
 28+14+10+6, 28+14+10+7+1, 28+14+10+7+2, 28+14+10+7+3, 28+14+10+7+4, 28+14+10+7+5, 28+14+10+7+6,
 28+14+10+8+7+1, 28+14+10+8+7+2, 28+14+10+8+7+3, 28+14+10+8+7+4, 28+14+10+8+7+5,
 20 28+14+10+8+7+6, 28+14+10+9+7+1, 28+14+10+9+7+2, 28+14+10+9+7+3, 28+14+10+9+7+4,
 28+14+10+9+7+5, 28+14+10+9+7+6, 28+14+11+10+1, 28+14+11+10+2, 28+14+11+10+3, 28+14+11+10+4,
 28+14+11+10+5, 28+14+11+10+6, 28+14+11+10+7+1, 28+14+11+10+7+2, 28+14+11+10+7+3,
 28+14+11+10+7+4, 28+14+11+10+7+5, 28+14+11+10+7+6, 28+14+11+10+8+7+1, 28+14+11+10+8+7+2,
 28+14+11+10+8+7+3, 28+14+11+10+8+7+4, 28+14+11+10+8+7+5, 28+14+11+10+8+7+6,
 28+14+11+10+9+7+1, 28+14+11+10+9+7+2, 28+14+11+10+9+7+3, 28+14+11+10+9+7+4,
 25 28+14+11+10+9+7+5, 28+14+11+10+9+7+6, 28+14+12+10+1, 28+14+12+10+2, 28+14+12+10+3,
 28+14+12+10+4, 28+14+12+10+5, 28+14+12+10+6, 28+14+12+10+7+1, 28+14+12+10+7+2,
 28+14+12+10+7+3, 28+14+12+10+7+4, 28+14+12+10+7+5, 28+14+12+10+7+6, 28+14+12+10+8+7+1,
 28+14+12+10+8+7+2, 28+14+12+10+8+7+3, 28+14+12+10+8+7+4, 28+14+12+10+8+7+5,
 28+14+12+10+8+7+6, 28+14+12+10+9+7+1, 28+14+12+10+9+7+2, 28+14+12+10+9+7+3,
 30 28+14+12+10+9+7+4, 28+14+12+10+9+7+5, 28+14+12+10+9+7+6, 28+14+13+10+1, 28+14+13+10+2,
 28+14+13+10+3, 28+14+13+10+4, 28+14+13+10+5, 28+14+13+10+6, 28+14+13+10+7+1, 28+14+13+10+7+2,
 28+14+13+10+7+3, 28+14+13+10+7+4, 28+14+13+10+7+5, 28+14+13+10+7+6, 28+14+13+10+8+7+1,
 28+14+13+10+8+7+2, 28+14+13+10+8+7+3, 28+14+13+10+8+7+4, 28+14+13+10+8+7+5,
 28+14+13+10+8+7+6, 28+14+13+10+9+7+1, 28+14+13+10+9+7+2, 28+14+13+10+9+7+3,
 35 28+14+13+10+9+7+4, 28+14+13+10+9+7+5, 28+14+13+10+9+7+6, 28+15+1, 28+15+2, 28+15+3, 28+15+4,
 28+15+5, 28+15+6, 28+15+7+1, 28+15+7+2, 28+15+7+3, 28+15+7+4, 28+15+7+5, 28+15+7+6, 28+15+8+7+1,
 28+15+8+7+2, 28+15+8+7+3, 28+15+8+7+4, 28+15+8+7+5, 28+15+8+7+6, 28+15+9+7+1, 28+15+9+7+2,
 28+15+9+7+3, 28+15+9+7+4, 28+15+9+7+5, 28+15+9+7+6, 28+15+10+1, 28+15+10+2, 28+15+10+3,
 28+15+10+4, 28+15+10+5, 28+15+10+6, 28+15+10+7+1, 28+15+10+7+2, 28+15+10+7+3, 28+15+10+7+4,
 40 28+15+10+7+5, 28+15+10+7+6, 28+15+10+8+7+1, 28+15+10+8+7+2, 28+15+10+8+7+3, 28+15+10+8+7+4,
 28+15+10+8+7+5, 28+15+10+8+7+6, 28+15+10+9+7+1, 28+15+10+9+7+2, 28+15+10+9+7+3,
 28+15+10+9+7+4, 28+15+10+9+7+5, 28+15+10+9+7+6, 28+15+11+10+1, 28+15+11+10+2, 28+15+11+10+3,
 28+15+11+10+4, 28+15+11+10+5, 28+15+11+10+6, 28+15+11+10+7+1, 28+15+11+10+7+2,
 28+15+11+10+7+3, 28+15+11+10+7+4, 28+15+11+10+7+5, 28+15+11+10+7+6, 28+15+11+10+8+7+1,
 45 28+15+11+10+8+7+2, 28+15+11+10+8+7+3, 28+15+11+10+8+7+4, 28+15+11+10+8+7+5,
 28+15+

ES 2 581 056 T3

	28+15+14+11+10+3, 28+15+14+11+10+4, 28+15+14+11+10+5, 28+15+14+11+10+6, 28+15+14+11+10+7+1,
	28+15+14+11+10+7+2, 28+15+14+11+10+7+3, 28+15+14+11+10+7+4, 28+15+14+11+10+7+5,
	28+15+14+11+10+7+6, 28+15+14+11+10+8+7+1, 28+15+14+11+10+8+7+2, 28+15+14+11+10+8+7+3,
	28+15+14+11+10+8+7+4, 28+15+14+11+10+8+7+5, 28+15+14+11+10+8+7+6, 28+15+14+11+10+9+7+1,
5	28+15+14+11+10+9+7+2, 28+15+14+11+10+9+7+3, 28+15+14+11+10+9+7+4, 28+15+14+11+10+9+7+5,
	28+15+14+11+10+9+7+6, 28+15+14+12+10+1, 28+15+14+12+10+2, 28+15+14+12+10+3, 28+15+14+12+10+4,
	28+15+14+12+10+5, 28+15+14+12+10+6, 28+15+14+12+10+7+1, 28+15+14+12+10+7+2,
	28+15+14+12+10+7+3, 28+15+14+12+10+7+4, 28+15+14+12+10+7+5, 28+15+14+12+10+7+6,
	28+15+14+12+10+8+7+1, 28+15+14+12+10+8+7+2, 28+15+14+12+10+8+7+3, 28+15+14+12+10+8+7+4,
10	28+15+14+12+10+8+7+5, 28+15+14+12+10+8+7+6, 28+15+14+12+10+9+7+1, 28+15+14+12+10+9+7+2,
	28+15+14+12+10+9+7+3, 28+15+14+12+10+9+7+4, 28+15+14+12+10+9+7+5, 28+15+14+12+10+9+7+6,
	28+15+14+13+10+1, 28+15+14+13+10+2, 28+15+14+13+10+3, 28+15+14+13+10+4, 28+15+14+13+10+5,
	28+15+14+13+10+6, 28+15+14+13+10+7+1, 28+15+14+13+10+7+2, 28+15+14+13+10+7+3,
	28+15+14+13+10+7+4, 28+15+14+13+10+7+5, 28+15+14+13+10+7+6, 28+15+14+13+10+7+7+1,
15	28+15+14+13+10+8+7+2, 28+15+14+13+10+8+7+3, 28+15+14+13+10+8+7+4, 28+15+14+13+10+8+7+5,
	28+15+14+13+10+8+7+6, 28+15+14+13+10+9+7+1, 28+15+14+13+10+9+7+2, 28+15+14+13+10+9+7+3,
	28+15+14+13+10+9+7+4, 28+15+14+13+10+9+7+5, 28+15+14+13+10+9+7+6, 28+16+1, 28+16+2, 28+16+3,
	28+16+4, 28+16+5, 28+16+6, 28+16+7+1, 28+16+7+2, 28+16+7+3, 28+16+7+4, 28+16+7+5, 28+16+7+6,
	28+16+8+7+1, 28+16+8+7+2, 28+16+8+7+3, 28+16+8+7+4, 28+16+8+7+5, 28+16+8+7+6, 28+16+9+7+1,
20	28+16+9+7+2, 28+16+9+7+3, 28+16+9+7+4, 28+16+9+7+5, 28+16+9+7+6, 28+16+10+1, 28+16+10+2,
	28+16+10+3, 28+16+10+4, 28+16+10+5, 28+16+10+6, 28+16+10+7+1, 28+16+10+7+2, 28+16+10+7+3,
	28+16+10+7+4, 28+16+10+7+5, 28+16+10+7+6, 28+16+10+8+7+1, 28+16+10+8+7+2, 28+16+10+8+7+3,
	28+16+10+8+7+4, 28+16+10+8+7+5, 28+16+10+8+7+6, 28+16+10+9+7+1, 28+16+10+9+7+2, 28+16+10+9+7+3,
	28+16+10+9+7+4, 28+16+10+9+7+5, 28+16+10+9+7+6, 28+16+11+10+1, 28+16+11+10+2,
25	28+16+11+10+3, 28+16+11+10+4, 28+16+11+10+5, 28+16+11+10+6, 28+16+11+10+7+1, 28+16+11+10+7+2,
	28+16+11+10+7+3, 28+16+11+10+7+4, 28+16+11+10+7+5, 28+16+11+10+7+6, 28+16+11+10+8+7+1,
	28+16+11+10+8+7+2, 28+16+11+10+8+7+3, 28+16+11+10+8+7+4, 28+16+11+10+8+7+5,
	28+16+11+10+8+7+6, 28+16+11+10+9+7+1, 28+16+11+10+9+7+2, 28+16+11+10+9+7+3,
	28+16+11+10+9+7+4, 28+16+11+10+9+7+5, 28+16+11+10+9+7+6, 28+16+12+10+1, 28+16+12+10+2,
30	28+16+12+10+3, 28+16+12+10+4, 28+16+12+10+5, 28+16+12+10+6, 28+16+12+10+7+1, 28+16+12+10+7+2,
	28+16+12+10+7+3, 28+16+12+10+7+4, 28+16+12+10+7+5, 28+16+12+10+7+6, 28+16+12+10+8+7+1,
	28+16+12+10+8+7+2, 28+16+12+10+8+7+3, 28+16+12+10+8+7+4, 28+16+12+10+8+7+5,
	28+16+12+10+8+7+6, 28+16+12+10+9+7+1, 28+16+12+10+9+7+2, 28+16+12+10+9+7+3,
	28+16+12+10+9+7+4, 28+16+12+10+9+7+5, 28+16+12+10+9+7+6, 28+16+13+10+1, 28+16+13+10+2,
35	28+16+13+10+3, 28+16+13+10+4, 28+16+13+10+5, 28+16+13+10+6, 28+16+13+10+7+1, 28+16+13+10+7+2,
	28+16+13+10+7+3, 28+16+13+10+7+4, 28+16+13+10+7+5, 28+16+13+10+7+6, 28+16+13+10+8+7+1,
	28+16+13+10+8+7+2, 28+16+13+10+8+7+3, 28+16+13+10+8+7+4, 28+16+13+10+8+7+5,
	28+16+13+10+8+7+6, 28+16+13+10+9+7+1, 28+16+13+10+9+7+2, 28+16+13+10+9+7+3,
	28+16+13+10+9+7+4, 28+16+13+10+9+7+5, 28+16+13+10+9+7+6, 28+16+14+1, 28+16+14+2, 28+16+14+3,
40	28+16+14+4, 28+16+14+5, 28+16+14+6, 28+16+14+7+1, 28+16+14+7+2, 28+16+14+7+3, 28+16+14+7+4,
	28+16+14+7+5, 28+16+14+7+6, 28+16+14+8+7+1, 28+16+14+8+7+2, 28+16+14+8+7+3, 28+16+14+8+7+4,
	28+16+14+8+7+5, 28+16+14+8+7+6, 28+16+14+9+7+1, 28+16+14+9+7+2, 28+16+14+9+7+3,
	28+16+14+9+7+4, 28+16+14+9+7+5, 28+16+14+9+7+6, 28+16+14+10+1, 28+16+14+10+2, 28+16+14+10+3,
	28+16+14+10+4, 28+16+14+10+5, 28+16+14+10+6, 28+16+14+10+7+1, 28+16+14+10+7+2,
45	28+16+14+10+7+3, 28+16+14+10+7+4, 28+16+14+10+7+5, 28+16+14+10+7+6, 28+16+14+10+8+7+1,
	28+16+14+10+8+7+2, 28+16+14+10+8+7+3, 28+16+14+10+8+7+4, 28+16+14+10+8+7+5,
	28+16+14+10+8+7+6, 28+16+14+10+9+7+1, 28+16+14+10+9+7+2, 28+16+14+10+9+7+3,
	28+16+14+10+9+7+4, 28+16+14+10+9+7+5, 28+16+14+10+9+7+6, 28+16+14+11+10+1, 28+16+14+11+10+2,
	28+16+14+11+10+3, 28+16+14+11+10+4, 28+16+14+11+10+5, 28+16+14+11+10+6, 28+16+14+11+10+7+1,
50	28+16+14+11+10+7+2, 28+16+14+11+10+7+3, 28+16+14+11+10+7+4, 28+16+14+11+10+7+5,
	28+16+14+11+10+7+6, 28+16+14+11+10+8+7+1, 28+16+14+11+10+8+7+2, 28+16+14+11+10+8+7+3,
	28+16+14+11+10+8+7+4, 28+16+14+11+10+8+7+5, 28+16+14+11+10+8+7+6, 28+16+14+11+10+9+7+1,
	28+16+14+11+10+9+7+2, 28+16+14+11+10+9+7+3, 28+16+14+11+10+9+7+4, 28+16+14+11+10+9+7+5,
	28+16+14+11+10+9+7+6, 28+16+14+12+10+1, 28+16+14+12+10+2, 28+16+14+12+10+3, 28+16+14+12+10+4,
55	28+16+14+12+10+5, 28+16+14+12+10+6, 28+16+14+12+10+7+1, 28+16+14+12+10+7+2,
	28+16+14+12+10+7+3, 28+16+14+12+10+7+4, 28+16+14+12+10+7+5, 28+16+14+12+10+7+6,
	28+16+14+12+10+8+7+1, 28+16+14+12+10+8+7+2, 28+16+14+12+10+8+7+3, 28+16+14+12+10+8+7+4,
	28+16+14+12+10+8+7+5, 28+16+14+12+10+8+7+6, 28+16+14+12+10+9+7+1, 28+16+14+12+10+9+7+2,
	28+16+14+12+10+9+7+3, 28+16+14+12+10+9+7+4, 28+16+14+12+10+9+7+5, 28+16+14+12+10+9+7+6,
60	28+16+14+13+10+1, 28+16+14+13+10+2, 28+16+14+13+10+3, 28+16+14+13+10+4, 28+16+14+13+10+5,
	28+16+14+13+10+6, 28+16+14+13+10+7+1, 28+16+14+13+10+7+2, 28+16+14+13+10+7+3,
	28+16+14+13+10+7+4, 28+16+14+13+10+7+5, 28+16+14+13+10+7+6, 28+16+14+13+10+8+7+1,
	28+16+14+13+10+8+7+2, 28+16+14+13+10+8+7+3, 28+16+14+13+10+8+7+4, 28+16+14+13+10+8+7+5,
	28+16+14+13+10+8+7+6, 28+16+14+13+10+9+7+1, 28+16+14+13+10+9+7+2, 28+16+14+13+10+9+7+3,
65	28+16+14+13+10+9+7+4, 28+16+14+13+10+9+7+5, 28+16+14+13+10+9+7+6, 28+17+1, 28+17+2, 28+17+3,
	28+18+17+1, 28+18+17+2, 28+18+17+3, 28+19+4, 28+19+5, 28+19+6, 28+20+1, 28+20+2, 28+20+3,

ES 2 581 056 T3

	28+21+20+1, 28+21+20+2, 28+21+20+3, 28+22+20+1, 28+22+20+2, 28+22+20+3, 28+23+20+1, 28+23+20+2, 28+23+20+3, 28+24+4, 28+24+5, 28+24+6, 28+25+4, 28+25+5, 28+25+6, 28+26+4, 28+26+5, 28+26+6, 29+1, 29+2, 29+3, 36+2, 36+3, 36+4, 36+5, 36+6, 36+7+1, 36+7+2, 36+7+3, 36+7+4, 36+7+5, 36+7+6, 36+8+7+1, 36+8+7+2, 36+8+7+3, 36+8+7+4, 36+8+7+5, 36+8+7+6, 36+9+7+1, 36+9+7+2, 36+9+7+3, 36+9+7+4, 36+9+7+5, 36+9+7+6, 36+10+1, 36+10+2, 36+10+3, 36+10+4, 36+10+5, 36+10+6, 36+10+7+1, 36+10+7+2, 36+10+7+3, 36+10+7+4, 36+10+7+5, 36+10+7+6, 36+10+8+7+1, 36+10+8+7+2, 36+10+8+7+3, 36+10+8+7+4, 36+10+8+7+5, 36+10+8+7+6, 36+10+9+7+1, 36+10+9+7+2, 36+10+9+7+3, 36+10+9+7+4, 36+10+9+7+5, 36+10+9+7+6, 36+11+10+1, 36+11+10+2, 36+11+10+3, 36+11+10+4, 36+11+10+5, 36+11+10+6, 36+11+10+7+1, 36+11+10+7+2, 36+11+10+7+3, 36+11+10+7+4, 36+11+10+7+5, 36+11+10+7+6,
5	36+11+10+8+7+1, 36+11+10+8+7+2, 36+11+10+8+7+3, 36+11+10+8+7+4, 36+11+10+8+7+5, 36+11+10+8+7+6, 36+11+10+9+7+1, 36+11+10+9+7+2, 36+11+10+9+7+3, 36+11+10+9+7+4, 36+11+10+9+7+5, 36+11+10+9+7+6, 36+12+10+1, 36+12+10+2, 36+12+10+3, 36+12+10+4, 36+12+10+5, 36+12+10+6, 36+12+10+7+1, 36+12+10+7+2, 36+12+10+7+3, 36+12+10+7+4, 36+12+10+7+5, 36+12+10+7+6, 36+12+10+8+7+1, 36+12+10+8+7+2, 36+12+10+8+7+3, 36+12+10+8+7+4, 36+12+10+8+7+5, 36+12+10+8+7+6, 36+12+10+9+7+1, 36+12+10+9+7+2, 36+12+10+9+7+3, 36+12+10+9+7+4, 36+12+10+9+7+5, 36+12+10+9+7+6, 36+13+10+1, 36+13+10+2, 36+13+10+3, 36+13+10+4, 36+13+10+5, 36+13+10+6, 36+13+10+7+1, 36+13+10+7+2, 36+13+10+7+3, 36+13+10+7+4, 36+13+10+7+5, 36+13+10+7+6, 36+13+10+8+7+1, 36+13+10+8+7+2, 36+13+10+8+7+3, 36+13+10+8+7+4, 36+13+10+8+7+5, 36+13+10+8+7+6, 36+13+10+9+7+1, 36+13+10+9+7+2, 36+13+10+9+7+3, 36+13+10+9+7+4, 36+13+10+9+7+5, 36+13+10+9+7+6, 36+14+1+1, 36+14+1+2, 36+14+1+3, 36+14+1+4, 36+14+1+5, 36+14+1+6, 36+14+1+7+1, 36+14+1+7+2, 36+14+1+7+3, 36+14+1+7+4, 36+14+1+7+5, 36+14+1+7+6, 36+14+2+1, 36+14+2+2, 36+14+2+3, 36+14+2+4, 36+14+2+5, 36+14+2+6, 36+14+2+7+1, 36+14+2+7+2, 36+14+2+7+3, 36+14+2+7+4, 36+14+2+7+5, 36+14+2+7+6, 36+14+3+1, 36+14+3+2, 36+14+3+3, 36+14+3+4, 36+14+3+5, 36+14+3+6, 36+14+3+7+1, 36+14+3+7+2, 36+14+3+7+3, 36+14+3+7+4, 36+14+3+7+5, 36+14+3+7+6, 36+14+4+1, 36+14+4+2, 36+14+4+3, 36+14+4+4, 36+14+4+5, 36+14+4+6, 36+14+4+7+1, 36+14+4+7+2, 36+14+4+7+3, 36+14+4+7+4, 36+14+4+7+5, 36+14+4+7+6, 36+14+5+1, 36+14+5+2, 36+14+5+3, 36+14+5+4, 36+14+5+5, 36+14+5+6, 36+14+5+7+1, 36+14+5+7+2, 36+14+5+7+3, 36+14+5+7+4, 36+14+5+7+5, 36+14+5+7+6, 36+14+6+1, 36+14+6+2, 36+14+6+3, 36+14+6+4, 36+14+6+5, 36+14+6+6, 36+14+6+7+1, 36+14+6+7+2, 36+14+6+7+3, 36+14+6+7+4, 36+14+6+7+5, 36+14+6+7+6, 36+14+7+1, 36+14+7+2, 36+14+7+3, 36+14+7+4, 36+14+7+5, 36+14+7+6, 36+14+8+1, 36+14+8+2, 36+14+8+3, 36+14+8+4, 36+14+8+5, 36+14+8+6, 36+14+8+7+1, 36+14+8+7+2, 36+14+8+7+3, 36+14+8+7+4, 36+14+8+7+5, 36+14+8+7+6, 36+14+9+1, 36+14+9+2, 36+14+9+3, 36+14+9+4, 36+14+9+5, 36+14+9+6, 36+14+9+7+1, 36+14+9+7+2, 36+14+9+7+3, 36+14+9+7+4, 36+14+9+7+5, 36+14+9+7+6, 36+14+10+1, 36+14+10+2, 36+14+10+3, 36+14+10+4, 36+14+10+5, 36+14+10+6, 36+14+10+7+1, 36+14+10+7+2, 36+14+10+7+3, 36+14+10+7+4, 36+14+10+7+5, 36+14+10+7+6, 36+14+10+8+7+1, 36+14+10+8+7+2, 36+14+10+8+7+3, 36+14+10+8+7+4, 36+14+10+8+7+5, 36+14+10+8+7+6, 36+14+10+9+7+1, 36+14+10+9+7+2, 36+14+10+9+7+3, 36+14+10+9+7+4, 36+14+10+9+7+5, 36+14+10+9+7+6, 36+14+11+10+1, 36+14+11+10+2, 36+14+11+10+3, 36+14+11+10+4, 36+14+11+10+5, 36+14+11+10+6, 36+14+11+10+7+1, 36+14+11+10+7+2, 36+14+11+10+7+3, 36+14+11+10+7+4, 36+14+11+10+7+5, 36+14+11+10+7+6, 36+14+11+10+8+7+1, 36+14+11+10+8+7+2, 36+14+11+10+8+7+3, 36+14+11+10+8+7+4, 36+14+11+10+8+7+5, 36+14+11+10+8+7+6, 36+14+11+10+9+7+1, 36+14+11+10+9+7+2, 36+14+11+10+9+7+3, 36+14+11+10+9+7+4, 36+14+11+10+9+7+5, 36+14+11+10+9+7+6, 36+14+12+10+1, 36+14+12+10+2, 36+14+12+10+3, 36+14+12+10+4, 36+14+12+10+5, 36+14+12+10+6, 36+14+12+10+7+1, 36+14+12+10+7+2, 36+14+12+10+7+3, 36+14+12+10+7+4, 36+14+12+10+7+5, 36+14+12+10+7+6, 36+14+12+10+8+7+1, 36+14+12+10+8+7+2, 36+14+12+10+8+7+3, 36+14+12+10+8+7+4, 36+14+12+10+8+7+5, 36+14+12+10+8+7+6, 36+14+12+10+9+7+1, 36+14+12+10+9+7+2, 36+14+12+10+9+7+3, 36+14+12+10+9+7+4, 36+14+12+10+9+7+5, 36+14+12+10+9+7+6, 36+14+13+10+1, 36+14+13+10+2, 36+14+13+10+3, 36+14+13+10+4, 36+14+13+10+5, 36+14+13+10+6, 36+14+13+10+7+1, 36+14+13+10+7+2, 36+14+13+10+7+3, 36+14+13+10+7+4, 36+14+13+10+7+5, 36+14+13+10+7+6, 36+14+13+10+8+7+1, 36+14+13+10+8+7+2, 36+14+13+10+8+7+3, 36+14+13+10+8+7+4, 36+14+13+10+8+7+5, 36+14+13+10+8+7+6, 36+14+13+10+9+7+1, 36+14+13+10+9+7+2, 36+14+13+10+9+7+3, 36+14+13+10+9+7+4, 36+14+13+10+9+7+5, 36+14+13+10+9+7+6, 36+15+1+1, 36+15+1+2, 36+15+1+3, 36+15+1+4, 36+15+1+5, 36+15+1+6, 36+15+1+7+1, 36+15+1+7+2, 36+15+1+7+3, 36+15+1+7+4, 36+15+1+7+5, 36+15+1+7+6, 36+15+1+7+7+1, 36+15+1+7+7+2, 36+15+1+7+7+3, 36+15+1+7+7+4, 36+15+1+7+7+5, 36+15+1+7+7+6, 36+15+2+1, 36+15+2+2, 36+15+2+3, 36+15+2+4, 36+15+2+5, 36+15+2+6, 36+15+2+7+1, 36+15+2+7+2, 36+15+2+7+3, 36+15+2+7+4, 36+15+2+7+5, 36+15+2+7+6, 36+15+2+7+7+1, 36+15+2+7+7+2, 36+15+2+7+7+3, 36+15+2+7+7+4, 36+15+2+7+7+5, 36+15+2+7+7+6, 36+15+3+1, 36+15+3+2, 36+15+3+3, 36+15+3+4, 36+15+3+5, 36+15+3+6, 36+15+3+7+1, 36+15+3+7+2, 36+15+3+7+3, 36+15+3+7+4, 36+15+3+7+5, 36+15+3+7+6, 36+15+3+7+7+1, 36+15+3+7+7+2, 36+15+3+7+7+3, 36+15+3+7+7+4, 36+15+3+7+7+5, 36+15+3+7+7+6, 36+15+4+1, 36+15+4+2, 36+15+4+3, 36+15+4+4, 36+15+4+5, 36+15+4+6, 36+15+4+7+1, 36+15+4+7+2, 36+15+4+7+3, 36+15+4+7+4, 36+15+4+7+5, 36+15+4+7+6, 36+15+4+8+7+1, 36+15+4+8+7+2, 36+15+4+8+7+3, 36+15+4+8+7+4,
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

ES 2 581 056 T3

	36+15+14+8+7+5,	36+15+14+8+7+6,	36+15+14+9+7+1,	36+15+14+9+7+2,	36+15+14+9+7+3,
	36+15+14+9+7+4,	36+15+14+9+7+5,	36+15+14+9+7+6,	36+15+14+10+1,	36+15+14+10+2,
	36+15+14+10+3,	36+15+14+10+4,	36+15+14+10+5,	36+15+14+10+6,	36+15+14+10+7+1,
	36+15+14+10+7+2,	36+15+14+10+7+3,	36+15+14+10+7+4,	36+15+14+10+7+5,	36+15+14+10+7+6,
5	36+15+14+10+8+7+1,	36+15+14+10+8+7+2,	36+15+14+10+8+7+3,	36+15+14+10+8+7+4,	36+15+14+10+8+7+5,
	36+15+14+10+8+7+6,	36+15+14+10+9+7+1,	36+15+14+10+9+7+2,	36+15+14+10+9+7+3,	36+15+14+10+9+7+4,
	36+15+14+10+9+7+5,	36+15+14+10+9+7+6,	36+15+14+11+10+1,	36+15+14+11+10+2,	36+15+14+11+10+3,
	36+15+14+11+10+4,	36+15+14+11+10+5,	36+15+14+11+10+6,	36+15+14+11+10+7+1,	36+15+14+11+10+7+2,
10	36+15+14+11+10+7+3,	36+15+14+11+10+7+4,	36+15+14+11+10+7+5,	36+15+14+11+10+7+6,	36+15+14+11+10+8+7+1,
	36+15+14+11+10+8+7+2,	36+15+14+11+10+8+7+3,	36+15+14+11+10+8+7+4,	36+15+14+11+10+8+7+5,	36+15+14+11+10+8+7+6,
	36+15+14+11+10+9+7+1,	36+15+14+11+10+9+7+2,	36+15+14+11+10+9+7+3,	36+15+14+11+10+9+7+4,	36+15+14+11+10+9+7+5,
	36+15+14+11+10+9+7+6,	36+15+14+12+10+1,	36+15+14+12+10+2,	36+15+14+12+10+3,	36+15+14+12+10+4,
15	36+15+14+12+10+5,	36+15+14+12+10+6,	36+15+14+12+10+7+1,	36+15+14+12+10+7+2,	36+15+14+12+10+7+3,
	36+15+14+12+10+7+4,	36+15+14+12+10+7+5,	36+15+14+12+10+7+6,	36+15+14+12+10+8+7+1,	36+15+14+12+10+8+7+2,
	36+15+14+12+10+8+7+3,	36+15+14+12+10+8+7+4,	36+15+14+12+10+8+7+5,	36+15+14+12+10+8+7+6,	36+15+14+12+10+9+7+1,
	36+15+14+12+10+9+7+2,	36+15+14+12+10+9+7+3,	36+15+14+12+10+9+7+4,	36+15+14+12+10+9+7+5,	36+15+14+12+10+9+7+6,
20	36+15+14+13+10+1,	36+15+14+13+10+2,	36+15+14+13+10+3,	36+15+14+13+10+4,	36+15+14+13+10+5,
	36+15+14+13+10+6,	36+15+14+13+10+7+1,	36+15+14+13+10+7+2,	36+15+14+13+10+7+3,	36+15+14+13+10+7+4,
	36+15+14+13+10+7+5,	36+15+14+13+10+7+6,	36+15+14+13+10+8+7+1,	36+15+14+13+10+8+7+2,	36+15+14+13+10+8+7+3,
	36+15+14+13+10+8+7+4,	36+15+14+13+10+8+7+5,	36+15+14+13+10+8+7+6,	36+15+14+13+10+9+7+1,	36+15+14+13+10+9+7+2,
25	36+15+14+13+10+9+7+3,	36+15+14+13+10+9+7+4,	36+15+14+13+10+9+7+5,	36+15+14+13+10+9+7+6,	36+16+1,
	36+16+2,	36+16+3,	36+16+4,	36+16+5,	36+16+6,
	36+16+7+1,	36+16+7+2,	36+16+7+3,	36+16+7+4,	36+16+7+5,
	36+16+7+6,	36+16+8+7+1,	36+16+8+7+2,	36+16+8+7+3,	36+16+8+7+4,
	36+16+8+7+5,	36+16+8+7+6,	36+16+9+7+1,	36+16+9+7+2,	36+16+9+7+3,
	36+16+9+7+4,	36+16+9+7+5,	36+16+9+7+6,	36+16+10+1,	36+16+10+2,
	36+16+10+3,	36+16+10+4,	36+16+10+5,	36+16+10+6,	36+16+10+7+1,
	36+16+10+7+2,	36+16+10+7+3,	36+16+10+7+4,	36+16+10+7+5,	36+16+10+7+6,
30	36+16+10+8+7+1,	36+16+10+8+7+2,	36+16+10+8+7+3,	36+16+10+8+7+4,	36+16+10+8+7+5,
	36+16+10+8+7+6,	36+16+10+9+7+1,	36+16+10+9+7+2,	36+16+10+9+7+3,	36+16+10+9+7+4,
	36+16+10+9+7+5,	36+16+10+9+7+6,	36+16+11+10+1,	36+16+11+10+2,	36+16+11+10+3,
	36+16+11+10+4,	36+16+11+10+5,	36+16+11+10+6,	36+16+11+10+7+1,	36+16+11+10+7+2,
	36+16+11+10+7+3,	36+16+11+10+7+4,	36+16+11+10+7+5,	36+16+11+10+7+6,	36+16+11+10+8+7+1,
	36+16+11+10+8+7+2,	36+16+11+10+8+7+3,	36+16+11+10+8+7+4,	36+16+11+10+8+7+5,	36+16+11+10+8+7+6,
35	36+16+11+10+9+7+1,	36+16+11+10+9+7+2,	36+16+11+10+9+7+3,	36+16+11+10+9+7+4,	36+16+11+10+9+7+5,
	36+16+11+10+9+7+6,	36+16+12+10+1,	36+16+12+10+2,	36+16+12+10+3,	36+16+12+10+4,
	36+16+12+10+5,	36+16+12+10+6,	36+16+12+10+7+1,	36+16+12+10+7+2,	36+16+12+10+7+3,
	36+16+12+10+7+4,	36+16+12+10+7+5,	36+16+12+10+7+6,	36+16+12+10+8+7+1,	36+16+12+10+8+7+2,
	36+16+12+10+8+7+3,	36+16+12+10+8+7+4,	36+16+12+10+8+7+5,	36+16+12+10+8+7+6,	36+16+12+10+9+7+1,
40	36+16+12+10+9+7+2,	36+16+12+10+9+7+3,	36+16+12+10+9+7+4,	36+16+12+10+9+7+5,	36+16+12+10+9+7+6,
	36+16+13+10+1,	36+16+13+10+2,	36+16+13+10+3,	36+16+13+10+4,	36+16+13+10+5,
	36+16+13+10+6,	36+16+13+10+7+1,	36+16+13+10+7+2,	36+16+13+10+7+3,	36+16+13+10+7+4,
	36+16+13+10+7+5,	36+16+13+10+7+6,	36+16+13+10+8+7+1,	36+16+13+10+8+7+2,	36+16+13+10+8+7+3,
45	36+16+13+10+8+7+4,	36+16+13+10+8+7+5,	36+16+13+10+8+7+6,	36+16+13+10+9+7+1,	36+16+13+10+9+7+2,
	36+16+13+10+9+7+3,	36+16+13+10+9+7+4,	36+16+13+10+9+7+5,	36+16+13+10+9+7+6,	36+16+14+1,
	36+16+14+2,	36+16+14+3,	36+16+14+4,	36+16+14+5,	36+16+14+6,
	36+16+14+7+1,	36+16+14+7+2,	36+16+14+7+3,	36+16+14+7+4,	36+16+14+7+5,
	36+16+14+7+6,	36+16+14+8+7+1,	36+16+14+8+7+2,	36+16+14+8+7+3,	36+16+14+8+7+4,
	36+16+14+8+7+5,	36+16+14+8+7+6,	36+16+14+9+7+1,	36+16+14+9+7+2,	36+16+14+9+7+3,
50	36+16+14+9+7+4,	36+16+14+9+7+5,	36+16+14+9+7+6,	36+16+14+10+1,	36+16+14+10+2,
	36+16+14+10+3,	36+16+14+10+4,	36+16+14+10+5,	36+16+14+10+6,	36+16+14+10+7+1,
	36+16+14+10+7+2,	36+16+14+10+7+3,	36+16+14+10+7+4,	36+16+14+10+7+5,	36+16+14+10+7+6,
	36+16+14+10+8+7+1,	36+16+14+10+8+7+2,	36+16+14+10+8+7+3,	36+16+14+10+8+7+4,	36+16+14+10+8+7+5,
	36+16+14+10+8+7+6,	36+16+14+10+9+7+1,	36+16+14+10+9+7+2,	36+16+14+10+9+7+3,	36+16+14+10+9+7+4,
55	36+16+14+10+9+7+5,	36+16+14+10+9+7+6,	36+16+14+11+10+1,	36+16+14+11+10+2,	36+16+14+11+10+3,
	36+16+14+11+10+4,	36+16+14+11+10+5,	36+16+14+11+10+6,	36+16+14+11+10+7+1,	36+16+14+11+10+7+2,
	36+16+14+11+10+7+3,	36+16+14+11+10+7+4,	36+16+14+11+10+7+5,	36+16+14+11+10+7+6,	36+16+14+11+10+8+7+1,
	36+16+14+11+10+8+7+2,	36+16+14+11+10+8+7+3,	36+16+14+11+10+8+7+4,	36+16+14+11+10+8+7+5,	36+16+14+11+10+8+7+6,
	36+16+14+11+10+8+7+7,	36+16+14+11+10+9+7+1,	36+16+14+11+10+9+7+2,	36+16+14+11+10+9+7+3,	36+16+14+11+10+9+7+4,
60	36+16+14+11+10+9+7+5,	36+16+14+11+10+9+7+6,	36+16+14+12+10+1,	36+16+14+12+10+2,	36+16+14+12+10+3,
	36+16+14+12+10+4,	36+16+14+12+10+5,	36+16+14+12+10+6,	36+16+14+12+10+7+1,	36+16+14+12+10+7+2,
	36+16+14+12+10+7+3,	36+16+14+12+10+7+4,	36+16+14+12+10+7+5,	36+16+14+12+10+7+6,	36+16+14+12+10+8+7+1,
	36+16+14+12+10+8+7+2,	36+16+14+12+10+8+7+3,	36+16+14+12+10+8+7+4,	36+16+14+12+10+8+7+5,	36+16+14+12+10+8+7+6,
65	36+16+14+12+10+9+7+1,	36+16+14+12+10+9+7+2,	36+16+14+12+10+9+7+3,	36+16+14+12+10+9+7+4,	36+16+14+12+10+9+7+5,
	36+16+14+12+10+9+7+6,	36+16+14+12+10+9+7+7,	36+16+14+12+10+9+7+8,	36+16+14+12+10+9+7+9,	36+16+14+12+10+9+7+10,

5	36+16+14+13+10+1, 36+16+14+13+10+2, 36+16+14+13+10+3, 36+16+14+13+10+4, 36+16+14+13+10+5,
	36+16+14+13+10+6, 36+16+14+13+10+7+1, 36+16+14+13+10+7+2, 36+16+14+13+10+7+3,
	36+16+14+13+10+7+4, 36+16+14+13+10+7+5, 36+16+14+13+10+7+6, 36+16+14+13+10+8+7+1,
	36+16+14+13+10+8+7+2, 36+16+14+13+10+8+7+3, 36+16+14+13+10+8+7+4, 36+16+14+13+10+8+7+5,
	36+16+14+13+10+8+7+6, 36+16+14+13+10+9+7+1, 36+16+14+13+10+9+7+2, 36+16+14+13+10+9+7+3,
10	36+16+14+13+10+9+7+4, 36+16+14+13+10+9+7+5, 36+16+14+13+10+9+7+6, 36+17+1, 36+17+2, 36+17+3,
	36+18+17+1, 36+18+17+2, 36+18+17+3, 36+19+4, 36+19+5, 36+19+6, 36+20+1, 36+20+2, 36+20+3,
	36+21+20+1, 36+21+20+2, 36+21+20+3, 36+22+20+1, 36+22+20+2, 36+22+20+3, 36+23+20+1, 36+23+20+2,
	36+23+20+3, 36+24+4, 36+24+5, 36+24+6, 36+25+4, 36+25+5, 36+25+6, 36+26+4, 36+26+5, 36+26+6,
	36+27+1, 36+27+2, 36+27+3, 36+27+4, 36+27+5, 36+27+6, 36+27+7+1, 36+27+7+2, 36+27+7+3, 36+27+7+4,
15	36+27+7+5, 36+27+7+6, 36+27+8+7+1, 36+27+8+7+2, 36+27+8+7+3, 36+27+8+7+4, 36+27+8+7+5,
	36+27+8+7+6, 36+27+9+7+1, 36+27+9+7+2, 36+27+9+7+3, 36+27+9+7+4, 36+27+9+7+5, 36+27+9+7+6,
	36+27+10+1, 36+27+10+2, 36+27+10+3, 36+27+10+4, 36+27+10+5, 36+27+10+6, 36+27+10+7+1,
	36+27+10+7+2, 36+27+10+7+3, 36+27+10+7+4, 36+27+10+7+5, 36+27+10+7+6, 36+27+10+8+7+1,
	36+27+10+8+7+2, 36+27+10+8+7+3, 36+27+10+8+7+4, 36+27+10+8+7+5, 36+27+10+8+7+6,
20	36+27+10+9+7+1, 36+27+10+9+7+2, 36+27+10+9+7+3, 36+27+10+9+7+4, 36+27+10+9+7+5,
	36+27+10+9+7+6, 36+27+11+10+1, 36+27+11+10+2, 36+27+11+10+3, 36+27+11+10+4, 36+27+11+10+5,
	36+27+11+10+6, 36+27+11+10+7+1, 36+27+11+10+7+2, 36+27+11+10+7+3, 36+27+11+10+7+4,
	36+27+11+10+7+5, 36+27+11+10+7+6, 36+27+11+10+8+7+1, 36+27+11+10+8+7+2, 36+27+11+10+8+7+3,
	36+27+11+10+8+7+4, 36+27+11+10+8+7+5, 36+27+11+10+8+7+6, 36+27+11+10+9+7+1,
25	36+27+11+10+9+7+2, 36+27+11+10+9+7+3, 36+27+11+10+9+7+4, 36+27+11+10+9+7+5,
	36+27+11+10+9+7+6, 36+27+12+10+1, 36+27+12+10+2, 36+27+12+10+3, 36+27+12+10+4, 36+27+12+10+5,
	36+27+12+10+6, 36+27+12+10+7+1, 36+27+12+10+7+2, 36+27+12+10+7+3, 36+27+12+10+7+4,
	36+27+12+10+7+5, 36+27+12+10+7+6, 36+27+12+10+8+7+1, 36+27+12+10+8+7+2, 36+27+12+10+8+7+3,
	36+27+12+10+8+7+4, 36+27+12+10+8+7+5, 36+27+12+10+8+7+6, 36+27+12+10+9+7+1,
30	36+27+12+10+9+7+2, 36+27+12+10+9+7+3, 36+27+12+10+9+7+4, 36+27+12+10+9+7+5,
	36+27+12+10+9+7+6, 36+27+13+10+1, 36+27+13+10+2, 36+27+13+10+3, 36+27+13+10+4, 36+27+13+10+5,
	36+27+13+10+6, 36+27+13+10+7+1, 36+27+13+10+7+2, 36+27+13+10+7+3, 36+27+13+10+7+4,
	36+27+13+10+7+5, 36+27+13+10+7+6, 36+27+13+10+8+7+1, 36+27+13+10+8+7+2, 36+27+13+10+8+7+3,
	36+27+13+10+8+7+4, 36+27+13+10+8+7+5, 36+27+13+10+8+7+6, 36+27+13+10+9+7+1,
35	36+27+13+10+9+7+2, 36+27+13+10+9+7+3, 36+27+13+10+9+7+4, 36+27+13+10+9+7+5,
	36+27+13+10+9+7+6, 36+27+14+1, 36+27+14+2, 36+27+14+3, 36+27+14+4, 36+27+14+5, 36+27+14+6,
	36+27+14+7+1, 36+27+14+7+2, 36+27+14+7+3, 36+27+14+7+4, 36+27+14+7+5, 36+27+14+7+6,
	36+27+14+8+7+1, 36+27+14+8+7+2, 36+27+14+8+7+3, 36+27+14+8+7+4, 36+27+14+8+7+5,
	36+27+14+8+7+6, 36+27+14+9+7+1, 36+27+14+9+7+2, 36+27+14+9+7+3, 36+27+14+9+7+4,
40	36+27+14+9+7+5, 36+27+14+9+7+6, 36+27+14+10+1, 36+27+14+10+2, 36+27+14+10+3, 36+27+14+10+4,
	36+27+14+10+5, 36+27+14+10+6, 36+27+14+10+7+1, 36+27+14+10+7+2, 36+27+14+10+7+3,
	36+27+14+10+7+4, 36+27+14+10+7+5, 36+27+14+10+7+6, 36+27+14+10+8+7+1, 36+27+14+10+8+7+2,
	36+27+14+10+8+7+3, 36+27+14+10+8+7+4, 36+27+14+10+8+7+5, 36+27+14+10+8+7+6,
	36+27+14+10+9+7+1, 36+27+14+10+9+7+2, 36+27+14+10+9+7+3, 36+27+14+10+9+7+4,
45	36+27+14+10+9+7+5, 36+27+14+10+9+7+6, 36+27+14+11+10+1, 36+27+14+11+10+2, 36+27+14+11+10+3,
	36+27+14+11+10+4, 36+27+14+11+10+5, 36+27+14+11+10+6, 36+27+14+11+10+7+1, 36+27+14+11+10+7+2,
	36+27+14+11+10+7+3, 36+27+14+11+10+7+4, 36+27+14+11+10+7+5, 36+27+14+11+10+7+6,
	36+27+14+11+10+8+7+1, 36+27+14+11+10+8+7+2, 36+27+14+11+10+8+7+3, 36+27+14+11+10+8+7+4,
	36+27+14+11+10+8+7+5, 36+27+14+11+10+8+7+6, 36+27+14+11+10+9+7+1, 36+27+14+11+10+9+7+2,
50	36+27+14+11+10+9+7+3, 36+27+14+11+10+9+7+4, 36+27+14+11+10+9+7+5, 36+27+14+11+10+9+7+6,
	36+27+14+12+10+1, 36+27+14+12+10+2, 36+27+14+12+10+3, 36+27+14+12+10+4, 36+27+14+12+10+5,
	36+27+14+12+10+6, 36+27+14+12+10+7+1, 36+27+14+12+10+7+2, 36+27+14+12+10+7+3,
	36+27+14+12+10+7+4, 36+27+14+12+10+7+5, 36+27+14+12+10+7+6, 36+27+14+12+10+8+7+1,
	36+27+14+12+10+8+7+2, 36+27+14+12+10+8+7+3, 36+27+14+12+10+8+7+4, 36+27+14+12+10+8+7+5,
55	36+27+14+12+10+8+7+6, 36+27+14+12+10+9+7+1, 36+27+14+12+10+9+7+2, 36+27+14+12+10+9+7+3,
	36+27+14+12+10+9+7+4, 36+27+14+12+10+9+7+5, 36+27+14+12+10+9+7+6, 36+27+14+13+10+1,
	36+27+14+13+10+2, 36+27+14+13+10+3, 36+27+14+13+10+4, 36+27+14+13+10+5, 36+27+14+13+10+6,
	36+27+14+13+10+7+1, 36+27+14+13+10+7+2, 36+27+14+13+10+7+3, 36+27+14+13+10+7+4,
	36+27+14+13+10+7+5, 36+27+14+13+10+7+6, 36+27+14+13+10+8+7+1, 36+27+14+13+10+8+7+2,
60	36+27+14+13+10+8+7+3, 36+27+14+13+10+8+7+4, 36+27+14+13+10+8+7+5, 36+27+14+13+10+8+7+6,
	36+27+14+13+10+9+7+1, 36+27+14+13+10+9+7+2, 36+27+14+13+10+9+7+3, 36+27+14+13+10+9+7+4,
	36+27+14+13+10+9+7+5, 36+27+14+13+10+9+7+6, 36+27+15+1, 36+27+15+2, 36+27+15+3, 36+27+15+4,
	36+27+15+5, 36+27+15+6, 36+27+15+7+1, 36+27+15+7+2, 36+27+15+7+3, 36+27+15+7+4, 36+27+15+7+5,
	36+27+15+7+6, 36+27+15+8+7+1, 36+27+15+8+7+2, 36+27+15+8+7+3, 36+27+15+8+7+4, 36+27+15+8+7+5,
65	36+27+15+8+7+6, 36+27+15+9+7+1, 36+27+15+9+7+2, 36+27+15+9+7+3, 36+27+15+9+7+4,
	36+27+15+9+7+5, 36+27+15+9+7+6, 36+27+15+10+1, 36+27+15+10+2, 36+27+15+10+3, 36+27+15+10+4,
	36+27+15+10+5, 36+27+15+10+6, 36+27+15+10+7+1, 36+27+15+10+7+2, 36+27+15+10+7+3,
	36+27+15+10+7+4, 36+27+15+10+7+5, 36+27+15+10+7+6, 36+27+15+10+8+7+1, 36+27+15+10+8+7+2,
	36+27+15+10+8+7+3, 36+27+15+10+8+7+4, 36+27+15+10+8+7+5, 36+27+15+10+8+7+6,
	36+27+15+10+9+7+1, 36+27+15+10+9+7+2, 36+27+15+10+9+7+3, 36+27+15+10+9+7+4,

	36+27+15+10+9+7+5, 36+27+15+10+9+7+6, 36+27+15+11+10+1, 36+27+15+11+10+2, 36+27+15+11+10+3,
	36+27+15+11+10+4, 36+27+15+11+10+5, 36+27+15+11+10+6, 36+27+15+11+10+7+1, 36+27+15+11+10+7+2,
	36+27+15+11+10+7+3, 36+27+15+11+10+7+4, 36+27+15+11+10+7+5, 36+27+15+11+10+7+6,
5	36+27+15+11+10+8+7+1, 36+27+15+11+10+8+7+2, 36+27+15+11+10+8+7+3, 36+27+15+11+10+8+7+4,
	36+27+15+11+10+8+7+5, 36+27+15+11+10+8+7+6, 36+27+15+11+10+9+7+1, 36+27+15+11+10+9+7+2,
	36+27+15+11+10+9+7+3, 36+27+15+11+10+9+7+4, 36+27+15+11+10+9+7+5, 36+27+15+11+10+9+7+6,
	36+27+15+12+10+1, 36+27+15+12+10+2, 36+27+15+12+10+3, 36+27+15+12+10+4, 36+27+15+12+10+5,
	36+27+15+12+10+6, 36+27+15+12+10+7+1, 36+27+15+12+10+7+2, 36+27+15+12+10+7+3,
	36+27+15+12+10+7+4, 36+27+15+12+10+7+5, 36+27+15+12+10+7+6, 36+27+15+12+10+8+7+1,
10	36+27+15+12+10+8+7+2, 36+27+15+12+10+8+7+3, 36+27+15+12+10+8+7+4, 36+27+15+12+10+8+7+5,
	36+27+15+12+10+8+7+6, 36+27+15+12+10+9+7+1, 36+27+15+12+10+9+7+2, 36+27+15+12+10+9+7+3,
	36+27+15+12+10+9+7+4, 36+27+15+12+10+9+7+5, 36+27+15+12+10+9+7+6, 36+27+15+13+10+1,
	36+27+15+13+10+2, 36+27+15+13+10+3, 36+27+15+13+10+4, 36+27+15+13+10+5, 36+27+15+13+10+6,
	36+27+15+13+10+7+1, 36+27+15+13+10+7+2, 36+27+15+13+10+7+3, 36+27+15+13+10+7+4,
15	36+27+15+13+10+7+5, 36+27+15+13+10+7+6, 36+27+15+13+10+8+7+1, 36+27+15+13+10+8+7+2,
	36+27+15+13+10+8+7+3, 36+27+15+13+10+8+7+4, 36+27+15+13+10+8+7+5, 36+27+15+13+10+8+7+6,
	36+27+15+13+10+9+7+1, 36+27+15+13+10+9+7+2, 36+27+15+13+10+9+7+3, 36+27+15+13+10+9+7+4,
	36+27+15+13+10+9+7+5, 36+27+15+13+10+9+7+6, 36+27+15+14+1, 36+27+15+14+2, 36+27+15+14+3,
	36+27+15+14+4, 36+27+15+14+5, 36+27+15+14+6, 36+27+15+14+7+1, 36+27+15+14+7+2,
20	36+27+15+14+7+3, 36+27+15+14+7+4, 36+27+15+14+7+5, 36+27+15+14+7+6, 36+27+15+14+8+7+1,
	36+27+15+14+8+7+2, 36+27+15+14+8+7+3, 36+27+15+14+8+7+4, 36+27+15+14+8+7+5,
	36+27+15+14+8+7+6, 36+27+15+14+9+7+1, 36+27+15+14+9+7+2, 36+27+15+14+9+7+3,
	36+27+15+14+9+7+4, 36+27+15+14+9+7+5, 36+27+15+14+9+7+6, 36+27+15+14+10+1, 36+27+15+14+10+2,
	36+27+15+14+10+3, 36+27+15+14+10+4, 36+27+15+14+10+5, 36+27+15+14+10+6, 36+27+15+14+10+7+1,
25	36+27+15+14+10+7+2, 36+27+15+14+10+7+3, 36+27+15+14+10+7+4, 36+27+15+14+10+7+5,
	36+27+15+14+10+7+6, 36+27+15+14+10+8+7+1, 36+27+15+14+10+8+7+2, 36+27+15+14+10+8+7+3,
	36+27+15+14+10+8+7+4, 36+27+15+14+10+8+7+5, 36+27+15+14+10+8+7+6, 36+27+15+14+10+9+7+1,
	36+27+15+14+10+9+7+2, 36+27+15+14+10+9+7+3, 36+27+15+14+10+9+7+4, 36+27+15+14+10+9+7+5,
	36+27+15+14+10+9+7+6, 36+27+15+14+11+10+1, 36+27+15+14+11+10+2, 36+27+15+14+11+10+3,
30	36+27+15+14+11+10+4, 36+27+15+14+11+10+5, 36+27+15+14+11+10+6, 36+27+15+14+11+10+7+1,
	36+27+15+14+11+10+7+2, 36+27+15+14+11+10+7+3, 36+27+15+14+11+10+7+4, 36+27+15+14+11+10+7+5,
	36+27+15+14+11+10+7+6, 36+27+15+14+11+10+8+7+1, 36+27+15+14+11+10+8+7+2,
	36+27+15+14+11+10+8+7+3, 36+27+15+14+11+10+8+7+4, 36+27+15+14+11+10+8+7+5,
	36+27+15+14+11+10+8+7+6, 36+27+15+14+11+10+9+7+1, 36+27+15+14+11+10+9+7+2,
35	36+27+15+14+11+10+9+7+3, 36+27+15+14+11+10+9+7+4, 36+27+15+14+11+10+9+7+5,
	36+27+15+14+11+10+9+7+6, 36+27+15+14+12+10+1, 36+27+15+14+12+10+2, 36+27+15+14+12+10+3,
	36+27+15+14+12+10+4, 36+27+15+14+12+10+5, 36+27+15+14+12+10+6, 36+27+15+14+12+10+7+1,
	36+27+15+14+12+10+7+2, 36+27+15+14+12+10+7+3, 36+27+15+14+12+10+7+4, 36+27+15+14+12+10+7+5,
	36+27+15+14+12+10+7+6, 36+27+15+14+12+10+8+7+1, 36+27+15+14+12+10+8+7+2,
40	36+27+15+14+12+10+8+7+3, 36+27+15+14+12+10+8+7+4, 36+27+15+14+12+10+8+7+5,
	36+27+15+14+12+10+8+7+6, 36+27+15+14+12+10+9+7+1, 36+27+15+14+12+10+9+7+2,
	36+27+15+14+12+10+9+7+3, 36+27+15+14+12+10+9+7+4, 36+27+15+14+12+10+9+7+5,
	36+27+15+14+12+10+9+7+6, 36+27+15+14+13+10+1, 36+27+15+14+13+10+2, 36+27+15+14+13+10+3,
	36+27+15+14+13+10+4, 36+27+15+14+13+10+5, 36+27+15+14+13+10+6, 36+27+15+14+13+10+7+1,
45	36+27+15+14+13+10+7+2, 36+27+15+14+13+10+7+3, 36+27+15+14+13+10+7+4, 36+27+15+14+13+10+7+5,
	36+27+15+14+13+10+7+6, 36+27+15+14+13+10+8+7+1, 36+27+15+14+13+10+8+7+2,
	36+27+15+14+13+10+8+7+3, 36+27+15+14+13+10+8+7+4, 36+27+15+14+13+10+8+7+5,
	36+27+15+14+13+10+8+7+6, 36+27+15+14+13+10+9+7+1, 36+27+15+14+13+10+9+7+2,
	36+27+15+14+13+10+9+7+3, 36+27+15+14+13+10+9+7+4, 36+27+15+14+13+10+9+7+5,
50	36+27+15+14+13+10+9+7+6, 36+27+16+1, 36+27+16+2, 36+27+16+3, 36+27+16+4, 36+27+16+5,
	36+27+16+6, 36+27+16+7+1, 36+27+16+7+2, 36+27+16+7+3, 36+27+16+7+4, 36+27+16+7+5, 36+27+16+7+6,
	36+27+16+8+7+1, 36+27+16+8+7+2, 36+27+16+8+7+3, 36+27+16+8+7+4, 36+27+16+8+7+5,
	36+27+16+8+7+6, 36+27+16+9+7+1, 36+27+16+9+7+2, 36+27+16+9+7+3, 36+27+16+9+7+4,
	36+27+16+9+7+5, 36+27+16+9+7+6, 36+27+16+10+1, 36+27+16+10+2, 36+27+16+10+3, 36+27+16+10+4,
55	36+27+16+10+5, 36+27+16+10+6, 36+27+16+10+7+1, 36+27+16+10+7+2, 36+27+16+10+7+3,
	36+27+16+10+7+4, 36+27+16+10+7+5, 36+27+16+10+7+6, 36+27+16+10+8+7+1, 36+27+16+10+8+7+2,
	36+27+16+10+8+7+3, 36+27+16+10+8+7+4, 36+27+16+10+8+7+5, 36+27+16+10+8+7+6,
	36+27+16+10+9+7+1, 36+27+16+10+9+7+2, 36+27+16+10+9+7+3, 36+27+16+10+9+7+4,
	36+27+16+10+9+7+5, 36+27+16+10+9+7+6, 36+27+16+11+10+1, 36+27+16+11+10+2, 36+27+16+11+10+3,
60	36+27+16+11+10+4, 36+27+16+11+10+5, 36+27+16+11+10+6, 36+27+16+11+10+7+1, 36+27+16+11+10+7+2,
	36+27+16+11+10+7+3, 36+27+16+11+10+7+4, 36+27+16+11+10+7+5, 36+27+16+11+10+7+6,
	36+27+16+11+10+8+7+1, 36+27+16+11+10+8+7+2, 36+27+16+11+10+8+7+3, 36+27+16+11+10+8+7+4,
	36+27+16+11+10+8+7+5, 36+27+16+11+10+8+7+6, 36+27+16+11+10+9+7+1, 36+27+16+11+10+9+7+2,
	36+27+16+11+10+9+7+3, 36+27+16+11+10+9+7+4, 36+27+16+11+10+9+7+5, 36+27+16+11+10+9+7+6,
65	36+27+16+12+10+1, 36+27+16+12+10+2, 36+27+16+12+10+3, 36+27+16+12+10+4, 36+27+16+12+10+5,
	36+27+16+12+10+6, 36+27+16+12+10+7+1, 36+27+16+12+10+7+2, 36+27+16+12+10+7+3,

ES 2 581 056 T3

36+27+16+12+10+7+4, 36+27+16+12+10+7+5, 36+27+16+12+10+7+6, 36+27+16+12+10+8+7+1,
 36+27+16+12+10+8+7+2, 36+27+16+12+10+8+7+3, 36+27+16+12+10+8+7+4, 36+27+16+12+10+8+7+5,
 36+27+16+12+10+8+7+6, 36+27+16+12+10+9+7+1, 36+27+16+12+10+9+7+2, 36+27+16+12+10+9+7+3,
 36+27+16+12+10+9+7+4, 36+27+16+12+10+9+7+5, 36+27+16+12+10+9+7+6, 36+27+16+13+10+1,
 5 36+27+16+13+10+2, 36+27+16+13+10+3, 36+27+16+13+10+4, 36+27+16+13+10+5, 36+27+16+13+10+6,
 36+27+16+13+10+7+1, 36+27+16+13+10+7+2, 36+27+16+13+10+7+3, 36+27+16+13+10+7+4,
 36+27+16+13+10+7+5, 36+27+16+13+10+7+6, 36+27+16+13+10+8+7+1, 36+27+16+13+10+8+7+2,
 36+27+16+13+10+8+7+3, 36+27+16+13+10+8+7+4, 36+27+16+13+10+8+7+5, 36+27+16+13+10+8+7+6,
 36+27+16+13+10+9+7+1, 36+27+16+13+10+9+7+2, 36+27+16+13+10+9+7+3, 36+27+16+13+10+9+7+4,
 10 36+27+16+13+10+9+7+5, 36+27+16+13+10+9+7+6, 36+27+16+14+1, 36+27+16+14+2, 36+27+16+14+3,
 36+27+16+14+4, 36+27+16+14+5, 36+27+16+14+6, 36+27+16+14+7+1, 36+27+16+14+7+2,
 36+27+16+14+7+3, 36+27+16+14+7+4, 36+27+16+14+7+5, 36+27+16+14+7+6, 36+27+16+14+8+7+1,
 36+27+16+14+8+7+2, 36+27+16+14+8+7+3, 36+27+16+14+8+7+4, 36+27+16+14+8+7+5,
 36+27+16+14+8+7+6, 36+27+16+14+9+7+1, 36+27+16+14+9+7+2, 36+27+16+14+9+7+3,
 15 36+27+16+14+9+7+4, 36+27+16+14+9+7+5, 36+27+16+14+9+7+6, 36+27+16+14+10+1, 36+27+16+14+10+2,
 36+27+16+14+10+3, 36+27+16+14+10+4, 36+27+16+14+10+5, 36+27+16+14+10+6, 36+27+16+14+10+7+1,
 36+27+16+14+10+7+2, 36+27+16+14+10+7+3, 36+27+16+14+10+7+4, 36+27+16+14+10+7+5,
 36+27+16+14+10+7+6, 36+27+16+14+10+8+7+1, 36+27+16+14+10+8+7+2, 36+27+16+14+10+8+7+3,
 36+27+16+14+10+8+7+4, 36+27+16+14+10+8+7+5, 36+27+16+14+10+8+7+6, 36+27+16+14+10+9+7+1,
 20 36+27+16+14+10+9+7+2, 36+27+16+14+10+9+7+3, 36+27+16+14+10+9+7+4, 36+27+16+14+10+9+7+5,
 36+27+16+14+10+9+7+6, 36+27+16+14+11+10+1, 36+27+16+14+11+10+2, 36+27+16+14+11+10+3,
 36+27+16+14+11+10+4, 36+27+16+14+11+10+5, 36+27+16+14+11+10+6, 36+27+16+14+11+10+7+1,
 36+27+16+14+11+10+7+2, 36+27+16+14+11+10+7+3, 36+27+16+14+11+10+7+4, 36+27+16+14+11+10+7+5,
 36+27+16+14+11+10+7+6, 36+27+16+14+11+10+8+7+1, 36+27+16+14+11+10+8+7+2,
 25 36+27+16+14+11+10+8+7+3, 36+27+16+14+11+10+8+7+4, 36+27+16+14+11+10+8+7+5,
 36+27+16+14+11+10+8+7+6, 36+27+16+14+11+10+9+7+1, 36+27+16+14+11+10+9+7+2,
 36+27+16+14+11+10+9+7+3, 36+27+16+14+11+10+9+7+4, 36+27+16+14+11+10+9+7+5,
 36+27+16+14+11+10+9+7+6, 36+27+16+14+12+10+1, 36+27+16+14+12+10+2, 36+27+16+14+12+10+3,
 36+27+16+14+12+10+4, 36+27+16+14+12+10+5, 36+27+16+14+12+10+6, 36+27+16+14+12+10+7+1,
 30 36+27+16+14+12+10+7+2, 36+27+16+14+12+10+7+3, 36+27+16+14+12+10+7+4, 36+27+16+14+12+10+7+5,
 36+27+16+14+12+10+7+6, 36+27+16+14+12+10+8+7+1, 36+27+16+14+12+10+8+7+2,
 36+27+16+14+12+10+8+7+3, 36+27+16+14+12+10+8+7+4, 36+27+16+14+12+10+8+7+5,
 36+27+16+14+12+10+8+7+6, 36+27+16+14+12+10+9+7+1, 36+27+16+14+12+10+9+7+2,
 36+27+16+14+12+10+9+7+3, 36+27+16+14+12+10+9+7+4, 36+27+16+14+12+10+9+7+5,
 35 36+27+16+14+12+10+9+7+6, 36+27+16+14+13+10+1, 36+27+16+14+13+10+2, 36+27+16+14+13+10+3,
 36+27+16+14+13+10+4, 36+27+16+14+13+10+5, 36+27+16+14+13+10+6, 36+27+16+14+13+10+7+1,
 36+27+16+14+13+10+7+2, 36+27+16+14+13+10+7+3, 36+27+16+14+13+10+7+4, 36+27+16+14+13+10+7+5,
 36+27+16+14+13+10+7+6, 36+27+16+14+13+10+8+7+1, 36+27+16+14+13+10+8+7+2,
 36+27+16+14+13+10+8+7+3, 36+27+16+14+13+10+8+7+4, 36+27+16+14+13+10+8+7+5,
 40 36+27+16+14+13+10+8+7+6, 36+27+16+14+13+10+9+7+1, 36+27+16+14+13+10+9+7+2,
 36+27+16+14+13+10+9+7+3, 36+27+16+14+13+10+9+7+4, 36+27+16+14+13+10+9+7+5,
 36+27+16+14+13+10+9+7+6, 36+27+17+1, 36+27+17+2, 36+27+17+3, 36+27+18+17+1, 36+27+18+17+2,
 36+27+18+17+3, 36+27+19+4, 36+27+19+5, 36+27+19+6, 36+27+20+1, 36+27+20+2, 36+27+20+3,
 36+27+21+20+1, 36+27+21+20+2, 36+27+21+20+3, 36+27+22+20+1, 36+27+22+20+2, 36+27+22+20+3,
 45 36+27+23+20+1, 36+27+23+20+2, 36+27+23+20+3, 36+27+24+4, 36+27+24+5, 36+27+24+6, 36+27+25+4,
 36+27+25+5, 36+27+25+6, 36+27+26+4, 36+27+26+5, 36+27+26+6, 36+28+1, 36+28+2, 36+28+3, 36+28+4,
 36

ES 2 581 056 T3

5	36+28+13+10+8+7+6,	36+28+13+10+9+7+1,	36+28+13+10+9+7+2,	36+28+13+10+9+7+3,
	36+28+13+10+9+7+4,	36+28+13+10+9+7+5,	36+28+13+10+9+7+6,	36+28+14+1,
	36+28+14+2,	36+28+14+3,	36+28+14+4,	36+28+14+5,
	36+28+14+6,	36+28+14+7+1,	36+28+14+7+2,	36+28+14+7+3,
10	36+28+14+7+4,	36+28+14+7+5,	36+28+14+7+6,	36+28+14+8+7+1,
	36+28+14+8+7+2,	36+28+14+8+7+3,	36+28+14+8+7+4,	36+28+14+8+7+5,
	36+28+14+8+7+6,	36+28+14+9+7+1,	36+28+14+9+7+2,	36+28+14+9+7+3,
	36+28+14+10+7+4,	36+28+14+10+7+5,	36+28+14+10+7+6,	36+28+14+10+8+7+1,
15	36+28+14+10+8+7+2,	36+28+14+10+8+7+3,	36+28+14+10+8+7+4,	36+28+14+10+8+7+5,
	36+28+14+10+8+7+6,	36+28+14+10+9+7+1,	36+28+14+10+9+7+2,	36+28+14+10+9+7+3,
	36+28+14+10+9+7+4,	36+28+14+10+9+7+5,	36+28+14+10+9+7+6,	36+28+14+11+10+1,
	36+28+14+11+10+2,	36+28+14+10+3,	36+28+14+11+10+4,	36+28+14+11+10+5,
20	36+28+14+11+10+6,	36+28+14+11+10+7+1,	36+28+14+11+10+7+2,	36+28+14+11+10+7+3,
	36+28+14+11+10+7+4,	36+28+14+11+10+7+5,	36+28+14+11+10+7+6,	36+28+14+11+10+8+7+1,
	36+28+14+11+10+8+7+1,	36+28+14+11+10+8+7+2,	36+28+14+11+10+8+7+3,	36+28+14+11+10+8+7+4,
	36+28+14+11+10+8+7+5,	36+28+14+11+10+8+7+6,	36+28+14+11+10+8+7+7,	36+28+14+11+10+9+7+1,
25	36+28+14+11+10+9+7+2,	36+28+14+11+10+9+7+3,	36+28+14+11+10+9+7+4,	36+28+14+11+10+9+7+5,
	36+28+14+11+10+9+7+6,	36+28+14+12+10+1,	36+28+14+12+10+2,	36+28+14+12+10+3,
	36+28+14+12+10+4,	36+28+14+12+10+5,	36+28+14+12+10+6,	36+28+14+12+10+7+1,
	36+28+14+12+10+7+2,	36+28+14+12+10+7+3,	36+28+14+12+10+7+4,	36+28+14+12+10+7+5,
30	36+28+14+12+10+7+6,	36+28+14+12+10+8+7+1,	36+28+14+12+10+8+7+2,	36+28+14+12+10+8+7+3,
	36+28+14+12+10+8+7+4,	36+28+14+12+10+8+7+5,	36+28+14+12+10+8+7+6,	36+28+14+12+10+9+7+1,
	36+28+14+12+10+9+7+2,	36+28+14+12+10+9+7+3,	36+28+14+12+10+9+7+4,	36+28+14+12+10+9+7+5,
	36+28+14+12+10+9+7+6,	36+28+14+13+10+1,	36+28+14+13+10+2,	36+28+14+13+10+3,
35	36+28+14+13+10+4,	36+28+14+13+10+5,	36+28+14+13+10+6,	36+28+14+13+10+7+1,
	36+28+14+13+10+7+2,	36+28+14+13+10+7+3,	36+28+14+13+10+7+4,	36+28+14+13+10+7+5,
	36+28+14+13+10+7+6,	36+28+14+13+10+8+7+1,	36+28+14+13+10+8+7+2,	36+28+14+13+10+8+7+3,
	36+28+14+13+10+8+7+4,	36+28+14+13+10+8+7+5,	36+28+14+13+10+8+7+6,	36+28+14+13+10+9+7+1,
40	36+28+14+13+10+9+7+2,	36+28+14+13+10+9+7+3,	36+28+14+13+10+9+7+4,	36+28+14+13+10+9+7+5,
	36+28+14+13+10+9+7+6,	36+28+14+13+10+9+7+7,	36+28+14+13+10+9+7+8,	36+28+14+13+10+9+7+9,
	36+28+14+13+10+9+7+10,	36+28+14+13+10+9+7+11,	36+28+14+13+10+9+7+12,	36+28+14+13+10+9+7+13,
	36+28+14+13+10+9+7+14,	36+28+14+13+10+9+7+15,	36+28+14+13+10+9+7+16,	36+28+14+13+10+9+7+17,
45	36+28+14+13+10+9+7+18,	36+28+14+13+10+9+7+19,	36+28+14+13+10+9+7+20,	36+28+14+13+10+9+7+21,
	36+28+14+13+10+9+7+22,	36+28+14+13+10+9+7+23,	36+28+14+13+10+9+7+24,	36+28+14+13+10+9+7+25,
	36+28+14+13+10+9+7+26,	36+28+14+13+10+9+7+27,	36+28+14+13+10+9+7+28,	36+28+14+13+10+9+7+29,
	36+28+14+13+10+9+7+30,	36+28+14+13+10+9+7+31,	36+28+14+13+10+9+7+32,	36+28+14+13+10+9+7+33,
50	36+28+14+13+10+9+7+34,	36+28+14+13+10+9+7+35,	36+28+14+13+10+9+7+36,	36+28+14+13+10+9+7+37,
	36+28+14+13+10+9+7+38,	36+28+14+13+10+9+7+39,	36+28+14+13+10+9+7+40,	36+28+14+13+10+9+7+41,
	36+28+14+13+10+9+7+42,	36+28+14+13+10+9+7+43,	36+28+14+13+10+9+7+44,	36+28+14+13+10+9+7+45,
	36+28+14+13+10+9+7+46,	36+28+14+13+10+9+7+47,	36+28+14+13+10+9+7+48,	36+28+14+13+10+9+7+49,
55	36+28+14+13+10+9+7+50,	36+28+14+13+10+9+7+51,	36+28+14+13+10+9+7+52,	36+28+14+13+10+9+7+53,
	36+28+14+13+10+9+7			

ES 2 581 056 T3

36+28+15+14+11+10+7+1, 36+28+15+14+11+10+7+2, 36+28+15+14+11+10+7+3, 36+28+15+14+11+10+7+4,
 36+28+15+14+11+10+7+5, 36+28+15+14+11+10+7+6, 36+28+15+14+11+10+8+7+1,
 36+28+15+14+11+10+8+7+2, 36+28+15+14+11+10+8+7+3, 36+28+15+14+11+10+8+7+4,
 36+28+15+14+11+10+8+7+5, 36+28+15+14+11+10+8+7+6, 36+28+15+14+11+10+9+7+1,
 5 36+28+15+14+11+10+9+7+2, 36+28+15+14+11+10+9+7+3, 36+28+15+14+11+10+9+7+4,
 36+28+15+14+11+10+9+7+5, 36+28+15+14+11+10+9+7+6, 36+28+15+14+12+10+1, 36+28+15+14+12+10+2,
 36+28+15+14+12+10+3, 36+28+15+14+12+10+4, 36+28+15+14+12+10+5, 36+28+15+14+12+10+6,
 36+28+15+14+12+10+7+1, 36+28+15+14+12+10+7+2, 36+28+15+14+12+10+7+3, 36+28+15+14+12+10+7+4,
 36+28+15+14+12+10+7+5, 36+28+15+14+12+10+7+6, 36+28+15+14+12+10+8+7+1,
 10 36+28+15+14+12+10+8+7+2, 36+28+15+14+12+10+8+7+3, 36+28+15+14+12+10+8+7+4,
 36+28+15+14+12+10+8+7+5, 36+28+15+14+12+10+8+7+6, 36+28+15+14+12+10+9+7+1,
 36+28+15+14+12+10+9+7+2, 36+28+15+14+12+10+9+7+3, 36+28+15+14+12+10+9+7+4,
 36+28+15+14+12+10+9+7+5, 36+28+15+14+12+10+9+7+6, 36+28+15+14+13+10+1, 36+28+15+14+13+10+2,
 36+28+15+14+13+10+3, 36+28+15+14+13+10+4, 36+28+15+14+13+10+5, 36+28+15+14+13+10+6,
 15 36+28+15+14+13+10+7+1, 36+28+15+14+13+10+7+2, 36+28+15+14+13+10+7+3, 36+28+15+14+13+10+7+4,
 36+28+15+14+13+10+7+5, 36+28+15+14+13+10+7+6, 36+28+15+14+13+10+8+7+1,
 36+28+15+14+13+10+8+7+2, 36+28+15+14+13+10+8+7+3, 36+28+15+14+13+10+8+7+4,
 36+28+15+14+13+10+8+7+5, 36+28+15+14+13+10+8+7+6, 36+28+15+14+13+10+9+7+1,
 20 36+28+15+14+13+10+9+7+2, 36+28+15+14+13+10+9+7+3, 36+28+15+14+13+10+9+7+4,
 36+28+15+14+13+10+9+7+5, 36+28+15+14+13+10+9+7+6, 36+28+16+1, 36+28+16+2, 36+28+16+3,
 36+28+16+4, 36+28+16+5, 36+28+16+6, 36+28+16+7+1, 36+28+16+7+2, 36+28+16+7+3, 36+28+16+7+4,
 36+28+16+7+5, 36+28+16+7+6, 36+28+16+8+7+1, 36+28+16+8+7+2, 36+28+16+8+7+3, 36+28+16+8+7+4,
 36+28+16+8+7+5, 36+28+16+8+7+6, 36+28+16+9+7+1, 36+28+16+9+7+2, 36+28+16+9+7+3,
 25 36+28+16+9+7+4, 36+28+16+9+7+5, 36+28+16+9+7+6, 36+28+16+10+1, 36+28+16+10+2, 36+28+16+10+3,
 36+28+16+10+4, 36+28+16+10+5, 36+28+16+10+6, 36+28+16+10+7+1, 36+28+16+10+7+2,
 36+28+16+10+7+3, 36+28+16+10+7+4, 36+28+16+10+7+5, 36+28+16+10+7+6, 36+28+16+10+8+7+1,
 36+28+16+10+8+7+2, 36+28+16+10+8+7+3, 36+28+16+10+8+7+4, 36+28+16+10+8+7+5,
 36+28+16+10+8+7+6, 36+28+16+10+9+7+1, 36+28+16+10+9+7+2, 36+28+16+10+9+7+3,
 36+28+16+10+9+7+4, 36+28+16+10+9+7+5, 36+28+16+10+9+7+6, 36+28+16+11+10+1, 36+28+16+11+10+2,
 30 36+28+16+11+10+3, 36+28+16+11+10+4, 36+28+16+11+10+5, 36+28+16+11+10+6, 36+28+16+11+10+7+1,
 36+28+16+11+10+7+2, 36+28+16+11+10+7+3, 36+28+16+11+10+7+4, 36+28+16+11+10+7+5,
 36+28+16+11+10+7+6, 36+28+16+11+10+8+7+1, 36+28+16+11+10+8+7+2, 36+28+16+11+10+8+7+3,
 36+28+16+11+10+8+7+4, 36+28+16+11+10+8+7+5, 36+28+16+11+10+8+7+6, 36+28+16+11+10+9+7+1,
 36+28+16+11+10+9+7+2, 36+28+16+11+10+9+7+3, 36+28+16+11+10+9+7+4, 36+28+16+11+10+9+7+5,
 35 36+28+16+11+10+9+7+6, 36+28+16+12+10+1, 36+28+16+12+10+2, 36+28+16+12+10+3, 36+28+16+12+10+4,
 36+28+16+12+10+5, 36+28+16+12+10+6, 36+28+16+12+10+7+1, 36+28+16+12+10+7+2,
 36+28+16+12+10+7+3, 36+28+16+12+10+7+4, 36+28+16+12+10+7+5, 36+28+16+12+10+7+6,
 36+28+16+12+10+8+7+1, 36+28+16+12+10+8+7+2, 36+28+16+12+10+8+7+3, 36+28+16+12+10+8+7+4,
 36+28+16+12+10+8+7+5, 36+28+16+12+10+8+7+6, 36+28+16+12+10+9+7+1, 36+28+16+12+10+9+7+2,
 40 36+28+16+12+10+9+7+3, 36+28+16+12+10+9+7+4, 36+28+16+12+10+9+7+5, 36+28+16+12+10+9+7+6,
 36+28+16+13+10+1, 36+28+16+13+10+2, 36+28+16+13+10+3, 36+28+16+13+10+4, 36+28+16+13+10+5,
 36+28+16+13+10+6, 36+28+16+13+10+7+1, 36+28+16+13+10+7+2, 36+28+16+13+10+7+3,
 36+28+16+13+10+7+4, 36+28+16+13+10+7+5, 36+28+16+13+10+7+6, 36+28+16+13+10+8+7+1,
 36+28+16+13+10+8+7+2, 36+28+16+13+10+8+7+3, 36+28+16+13+10+8+7+4, 36+28+16+13+10+8+7+5,
 45 36+28+16+13+10+8+7+6, 36+28+16+13+10+9+7+1, 36+28+16+13+10+9+7+2, 36+28+16+13+10+9+7+3,
 36+28+16+13+10+9+7+4, 36+28+16+13+10+9+7+5, 36+28+16+13+10+9+7+6, 36+28+16+14+1,
 36+28+16+14+2, 36+28+16+14+3,

	36+28+16+14+12+10+7+5,	36+28+16+14+12+10+7+6,	36+28+16+14+12+10+8+7+1,
	36+28+16+14+12+10+8+7+2,	36+28+16+14+12+10+8+7+3,	36+28+16+14+12+10+8+7+4,
	36+28+16+14+12+10+8+7+5,	36+28+16+14+12+10+8+7+6,	36+28+16+14+12+10+9+7+1,
	36+28+16+14+12+10+9+7+2,	36+28+16+14+12+10+9+7+3,	36+28+16+14+12+10+9+7+4,
5	36+28+16+14+12+10+9+7+5,	36+28+16+14+12+10+9+7+6,	36+28+16+14+13+10+1,
	36+28+16+14+13+10+3,	36+28+16+14+13+10+4,	36+28+16+14+13+10+5,
	36+28+16+14+13+10+6,	36+28+16+14+13+10+7+1,	36+28+16+14+13+10+7+2,
	36+28+16+14+13+10+7+3,	36+28+16+14+13+10+7+4,	36+28+16+14+13+10+7+5,
	36+28+16+14+13+10+7+6,	36+28+16+14+13+10+7+7,	36+28+16+14+13+10+7+8,
10	36+28+16+14+13+10+8+7+1,	36+28+16+14+13+10+8+7+2,	36+28+16+14+13+10+8+7+3,
	36+28+16+14+13+10+8+7+4,	36+28+16+14+13+10+8+7+5,	36+28+16+14+13+10+8+7+6,
	36+28+16+14+13+10+8+7+7,	36+28+16+14+13+10+8+7+8,	36+28+16+14+13+10+9+7+1,
	36+28+16+14+13+10+9+7+2,	36+28+16+14+13+10+9+7+3,	36+28+16+14+13+10+9+7+4,
	36+28+16+14+13+10+9+7+5,	36+28+16+14+13+10+9+7+6,	36+28+17+1,
	36+28+17+2,	36+28+17+3,	36+28+18+17+1,
	36+28+18+17+2,	36+28+18+17+3,	36+28+19+4,
	36+28+19+5,	36+28+19+6,	36+28+20+1,
	36+28+20+2,	36+28+20+3,	36+28+21+20+1,
	36+28+21+20+2,	36+28+21+20+3,	36+28+22+20+1,
15	36+28+22+20+2,	36+28+22+20+3,	36+28+23+20+1,
	36+28+23+20+2,	36+28+23+20+3,	36+28+24+4,
	36+28+24+5,	36+28+24+6,	36+28+25+4,
	36+28+25+5,	36+28+25+6,	36+28+26+4,
	36+28+26+5,	36+28+26+6,	36+29+1,
	36+29+2,	36+29+3,	36+30,
	36+31,	36+32 y 36+33.	

En la lista anterior, los números se refieren a las formas de realización de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento, mientras que "+" indica la dependencia de otra forma de realización. Las realizaciones individuales diferentes están separadas por comas. En otras palabras, "4+3+1", por ejemplo, se refiere a la forma de realización 4) dependiendo de la forma de realización 3), dependiendo de la forma de realización 1), es decir, la forma de realización "4+3+1" corresponde a la forma de realización 1) limitada además por las características de las formas de realización 3) y 4). Del mismo modo, "28+18+17+1" se refiere a la forma de realización 28) dependiendo cambiando lo que haya que cambiar de las formas de realización 17) y 18), dependiendo de la forma de realización 1), es decir, la forma de realización "28+18+17+1" corresponde a la forma de realización 1) limitada además por las características de la forma de realización 28), además limitada por las características de las realizaciones 17) y 18).

Además, cualquier característica descrita en la presente invención para los compuestos de fórmula I (sea para los propios compuestos, sus sales, composiciones que contienen los compuestos o sales de los mismos, usos de los compuestos o sus sales, etc.) se aplican *mutatis mutandis* a compuestos de fórmula I_{E1}, fórmula I_{E2}, fórmula I_P, fórmula I_{PE1}, fórmula I_{PE2}, fórmula I₂, fórmula I₃ y fórmula I_{3'}.

Los compuestos de fórmula I pueden ser fabricados de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos descritos a continuación.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Procedimientos generales de preparación:

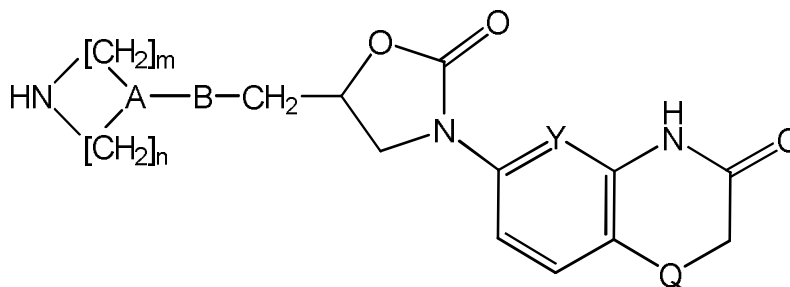
Preparación de los compuestos de fórmula I:

Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse por los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o disolventes utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Las secciones a) y b) en lo sucesivo en el presente documento describen los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula I. Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, A, B, Q, U e Y y los enteros m y n son como se definen para la fórmula I. Los procedimientos sintéticos generales usados repetidamente en todo el texto a continuación se mencionan y describen en la sección anterior titulada "Técnicas de reacción general". Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental. En algunos casos el grupo genérico B puede ser incompatible con el montaje ilustrado en los procedimientos y esquemas siguientes y así requerirá el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

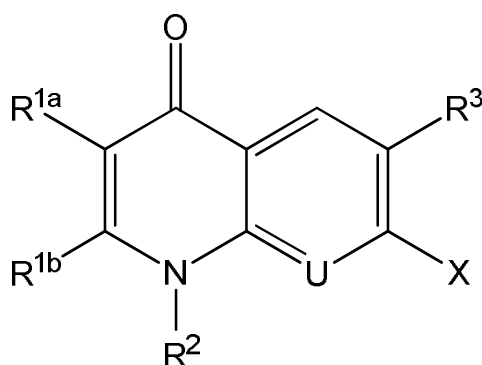
Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante los procedimientos a) o b) siguientes:

a) Mediante la reacción de los compuestos de fórmula II



II

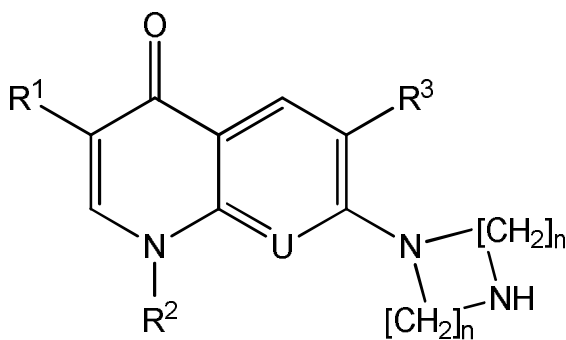
en la que A, B, Y, Q, m y n tienen los mismos significados que en la fórmula I, con un compuesto de fórmula III



III

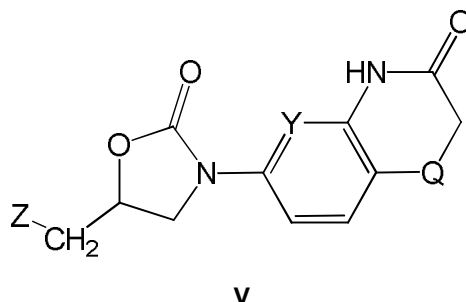
en la que R^{1a} y R^{1b} tienen los mismos significados que en la fórmula I o R^{1a} representa el grupo COOR^a en el que R^a representa alquilo, bencilo, alilo o el grupo B(OAc)₂, R^{1b} representa H y X representa un halógeno tal como A, Cl o I en presencia de una base orgánica tal como TEA o DIPEA. En el caso en el que R^a representa alquilo, bencilo o alilo, el grupo R^a puede retirarse mediante el tratamiento, respectivamente, con una base inorgánica tal como NaOH, hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o mediante el tratamiento con Pd(OAc)₂ en presencia de fosfito de trietilo y 2-metilhexanoato de sodio. En el caso particular en el que R^a representa B(OAc)₂, la reacción se sigue por un tratamiento con un ácido inorgánico ac. tal como HCl antes de la purificación.

b) Mediante la reacción de los compuestos de fórmula IV



IV

en la que cada uno de m y n representan 2, con un compuesto de fórmula V



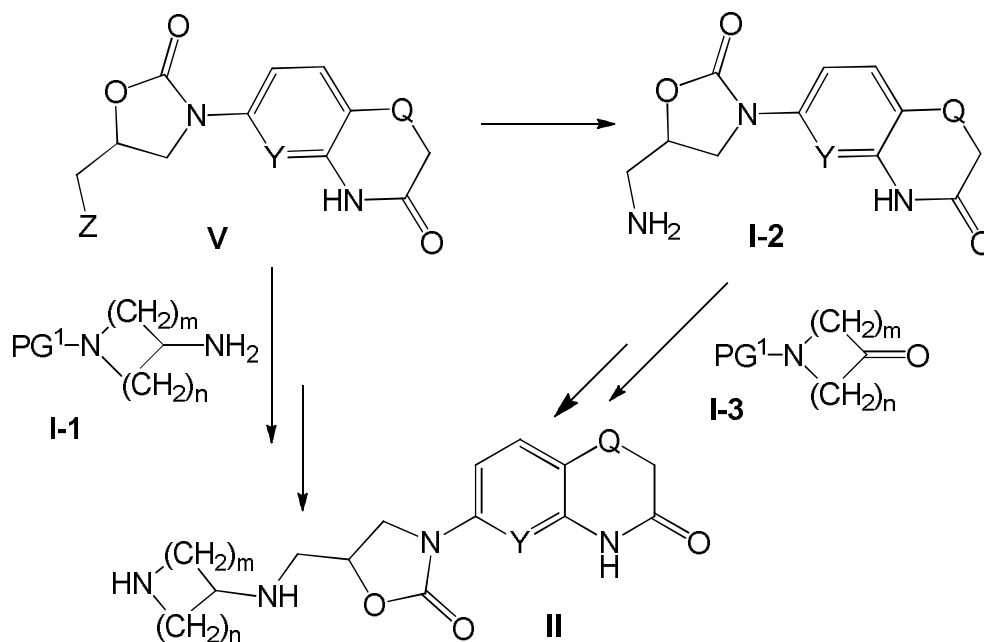
- 5 en la que Z representa un halógeno tal como yodo o un sulfonato tal como MsO, TsO o TfO en presencia de una base orgánica tal TEA o DIPEA utilizando la técnica general de reacción 1.

Preparación de los intermedios utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula I:

Compuestos de fórmulas II y V:

Los compuestos de fórmula V pueden prepararse como se describe en o por analogía a los procedimientos bibliográficos (documento WO 2008/126034 o WO 2010/041194).

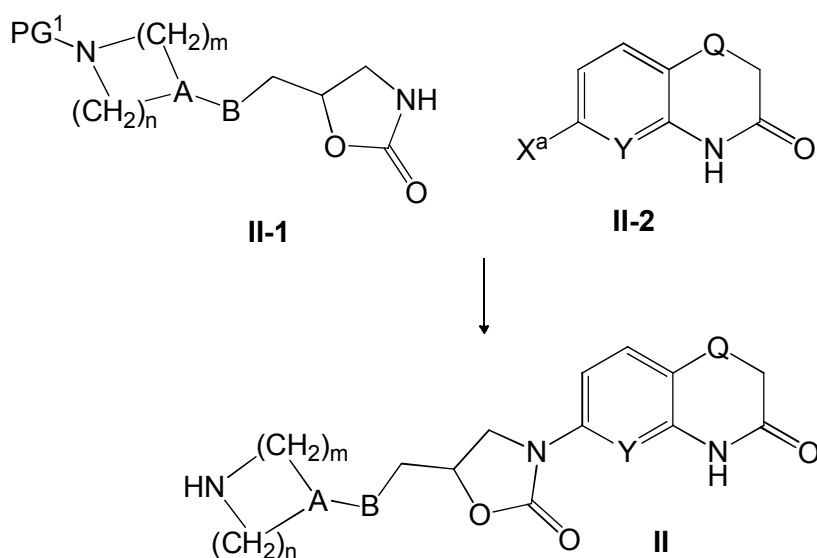
- 10 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse de acuerdo con el documento WO 2008/126034 (m = n = 1) o por una de las rutas generales que se describen en los Esquemas 1 y 2 en lo sucesivo en el presente documento.



Esquema 1

- 15 En el Esquema 1, Z representa yodo o un sulfonato tal como OMs u OTs y PG¹ representa un grupo protector de amina tal como Cbz o Boc.

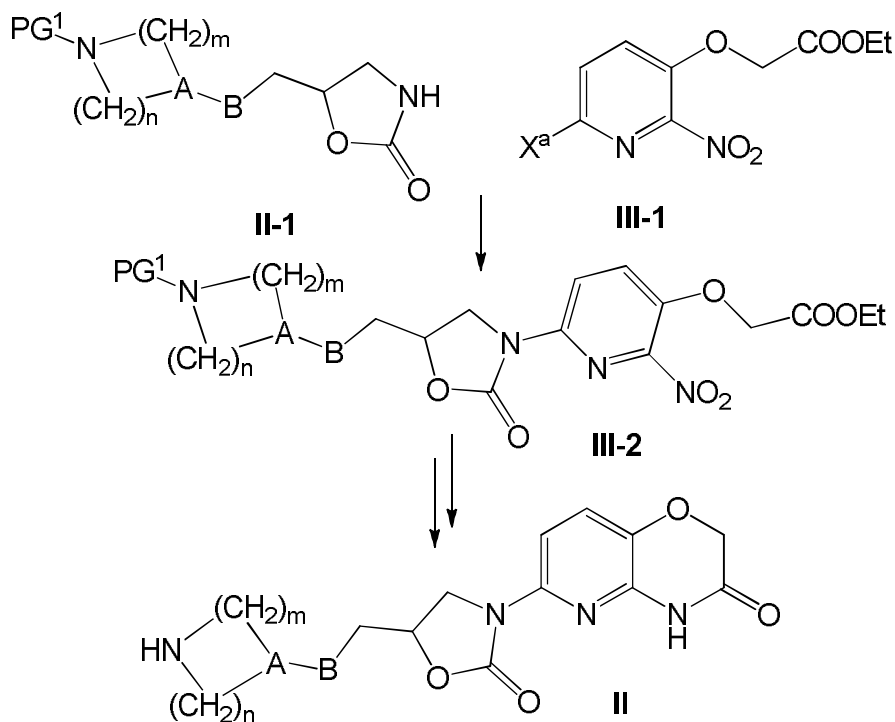
- Los compuestos de fórmula V se puede hacer reaccionar (Esquema 1) con las aminas de la fórmula I-1 (disponibles en el mercado) en presencia de una base tal como TEA utilizando la técnica de reacción general 1 seguido por la retirada del grupo protector de amina utilizando la técnica de reacción general 2. Alternativamente, los compuestos de fórmula V se pueden transformar en las correspondientes aminas de la fórmula I-2 utilizando la o las técnicas de reacción generales 3 o 4 y 5 y se hacen reaccionar con las cetonas de fórmula I-3 (disponibles en el mercado) utilizando la técnica de reacción general 6 seguido por la retirada del grupo protector de amina utilizando la técnica de reacción general 2.
- 20



En el Esquema 2, Xª representa un halógeno tal como cloro o bromo, PG¹ representa un grupo protector de amina tal como Alloc o Boc y m, n, A, B Y, y Q tienen los mismos significados que en la fórmula I.

- 5 Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse mediante la reacción de los compuestos de fórmula II-1 con los compuestos de fórmula II-2 (descritos en el documento WO 2010/041194). Esta reacción puede realizarse en presencia de NaH cuando Y = N, cuando Y = CH, se puede llevar a cabo bajo las condiciones descritas para la N-arilación catalizada por metales de 2-oxazolidinonas o amidas, en particular mediante el uso de CuI y 1,1,1-tris(hidroximetil)etano en presencia de Cs₂CO₃ (Chen y col., Org. Lett. (2006), 8, 5609), o Pd(OAc)₂ y DPEphos en presencia de K₃PO₄.
- 10

En el caso particular en el que Y = N y Q = O, los compuestos de fórmula II pueden prepararse además como se describe en el Esquema 3 en lo sucesivo en el presente documento a continuación.



- 15 En el Esquema 3, Xª representa un halógeno tal como cloro o bromo, PG¹ representa un grupo protector de amina tal como Alloc o Boc y m, n, A y B tienen los mismos significados que en la fórmula I.

Las oxazolidinonas de fórmula II-1 pueden hacerse reaccionar (Esquema 3) con los derivados de nitropiridina de fórmula III-1 (preparados como se describe en el documento WO 2007/118130) en presencia de una base tal como K_2CO_3 , $Pd(OAc)_2$ y DPEphos. Las oxazolidinonas resultantes de fórmula III-2 pueden tratarse con cloruro de amonio y polvo de hierro seguido por la retirada del grupo protector de nitrógeno utilizando la técnica de reacción general 2, proporcionando los compuestos de fórmula II en la que $Y = N$ y $Q = O$.

Compuestos de fórmula III:

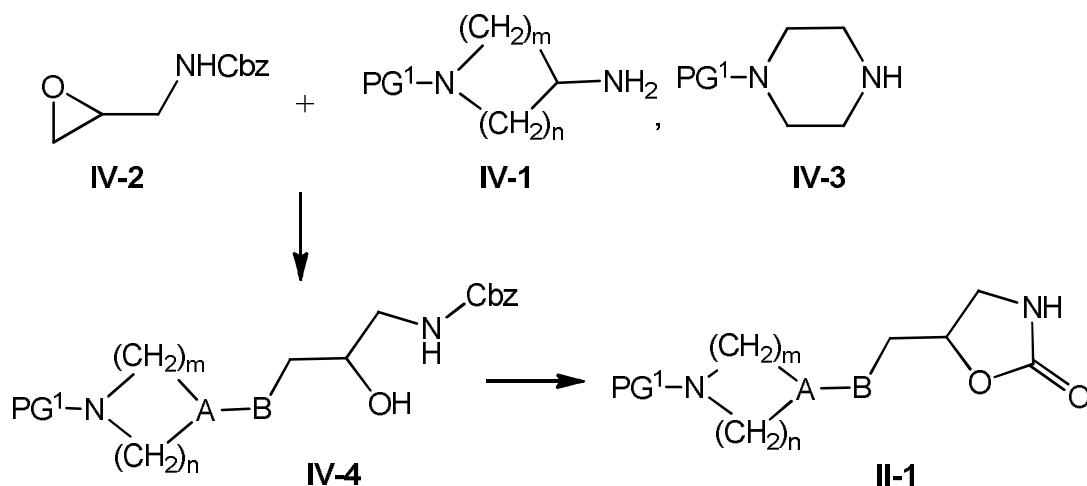
Los compuestos de fórmula III en la que R^{1a} representa carboxi y R^{1b} representa H están disponibles en el mercado o pueden prepararse por hidrólisis de sus ésteres de alquilo correspondientes conocidos (por ejemplo III en el que $U = N$, $R^2 =$ ciclopropilo y $R^3 = H$: EP 607825), en presencia de HCl conc. ac. Los compuestos de fórmula III en la que cada uno de R^{1a} y R^{1b} representan H pueden prepararse mediante descarboxilación en condiciones térmicas (entre 150 °C y 250 °C) de los compuestos correspondientes de fórmula III en la que R^{1a} representa carboxilo. Los compuestos de fórmula III en la que R^{1a} y R^{1b} representan juntos el grupo $^*C(O)-NH-S^{\#}$ o el grupo $^*C(OH)=N-S^{\#}$ en la que "*" representa el punto de unión de R^{1a} y "#" representa el punto de unión de R^{1b} se pueden preparar de acuerdo con o en analogía a J. Heterocycl. Chem. (1990), 27(5), 1191-1195.

Compuestos de fórmula IV:

Los compuestos de fórmula IV están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en el documento EP 235762, DE 2362553, DE 2840910, EP 241206 o Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1988), 36(3), 1223-8.

Compuestos de fórmula II-1:

Los compuestos de fórmula II-1 pueden prepararse como se describe en el Esquema 4 a continuación.



Esquema 4

En el Esquema 4, PG^1 representa un grupo protector de amina tal como Alloc o Boc y m, n, A y B tienen los mismos significados que en la fórmula I.

Los derivados de piperidina disponibles en el mercado de fórmula IV-1 o IV-3 pueden hacerse reaccionar (Esquema 4) con el epóxido disponible en el mercado de fórmula IV-2 en presencia de $MgSO_4$. Los derivados de aminoalcohol resultantes de fórmula IV-4 pueden hacerse reaccionar con K_2CO_3 , proporcionando los derivados de oxazolidinona de fórmula II-1.

Técnicas de reacción general:

Técnica de reacción general 1 (alquilación de una amina con un mesilato o un yoduro):

El derivado de amina se hace reaccionar con los derivados de yoduro requeridos o derivados de alcohol activado como un sulfonato (OMs, ONf, ONs, OBs, OTf, OTs) en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 o una base org. tal como TEA o DIPEA en un disolvente tal como THF, DMF o DMSO entre 0 °C y +80 °C. Pueden encontrarse más detalles en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, (1999) Sección Aminas p.779.

Técnica de reacción general 2 (retirada de grupos protectores de amino):

- El grupo protector Cbz se remueve por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o Pd(OH)₂/C). El grupo Boc se retira en condiciones ácidas tales como HCl en un disolvente org. tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente tal DCM. El grupo Alloc se retiró en presencia de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en presencia de un neutralizante de catión alilo tal como hidruro de tributilestaño, morfolina o dimedona entre 0 °C y 50 °C en un disolvente tal como THF. Otros procedimientos generales para retirar los grupos protectores de amina se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica de reacción general 3 (formación de azidas):

- El alcohol activado (activado ya sea como un sulfonato o un derivado de yoduro) se hace reaccionar con azida de sodio en presencia de una base org. tal como DIPEA o TEA o una base inorgánica tal como Na₂CO₃ en un disolvente tal como DMSO o DMF entre 20 y 100 °C. Como alternativa, la azida puede obtenerse también por activación del alcohol en condiciones de Mitsunobu en presencia de PPh₃ y DEAD o DIAD en un disolvente tal como THF, DMF, DCM o DME entre -20 y +60 °C como se analiza en *Synthesis* (1981), 1-28. Alternativamente, el alcohol se hace reaccionar directamente con DPPA en presencia de una base tal como TEA o DBU en un disolvente tal como THF entre -20 y +60 °C como se describe en *J. Org. Chem.* (1993), **58**, 5886-5888.

Técnica de reacción general 4 (formación de ftalimidas):

El alcohol activado (activado ya sea como un sulfonato o un derivado de yoduro) se hace reaccionar con ftalimida de potasio en un disolvente tal como DMSO o DMF entre 20 y 100 °C.

Técnica de reacción general 5 (formación de aminas):

- Las azidas se hidrogenan sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH o EA. En caso de que la molécula contenga un enlace doble o triple insaturado, la reducción puede realizarse usando PPh₃ en presencia de agua tal como se describe en *J. Med. Chem.* (1993), 36, 2558-68. Además, los derivados de ftalimida se tratan entre 50 y 120 °C con un derivado de hidrazina tal como hidrato de hidrazina, metilhidrazina o una amina tal como *N*¹,*N*¹-dimetilpropan-1,3-diamina en un disolvente tal como MeOH o EtOH. Otros procedimientos generales se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999), 564-566; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York).

Técnica de reacción general 6 (aminación reductiva):

- La reacción entre la amina y el aldehído o la cetona se lleva a cabo en un sistema disolvente que permite la eliminación del agua formada a través de medios físicos o químicos (por ejemplo, destilación del azeótropo de disolvente-agua o en presencia de agentes de secado tales como tamices moleculares, MgSO₄ o Na₂SO₄). Tal disolvente es típicamente tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o una mezcla de disolventes tales como DCE/MeOH. La reacción puede catalizarse por trazas de ácido (generalmente AcOH). La imina intermedia se reduce con un agente reductor adecuado (por ejemplo, NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃ o mediante hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C. La reacción se lleva a cabo entre -10 °C y 110 °C, preferentemente entre 0 °C y 60 °C. La reacción también puede llevarse a cabo en un solo recipiente. También se puede realizar en disolventes próticos tales como MeOH o agua en presencia de un complejo de borano-picolina (*Tetrahedron* (2004), 60, 7899-7906).

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

EjemplosAbreviaturas (como se usa en el presente documento y en la descripción anterior):

- | | |
|--------|--|
| Ac | acetilo |
| Alloc | aliloxicarbonilo |
| 45 ac. | acuoso |
| Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| Bs | 4-bromobencenosulfonilo (brosilato) |
| Bu | butilo |
| Cbz | benciloxicarbonilo |
| 50 CC | cromatografía en columna sobre gel de sílice |
| Cipro | Ciprofloxacina |
| DAD | detección de red de diodo |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| DCE | 1,2-dicloroetano |
| 55 DCM | diclorometano |
| DEAD | azodicarboxilato de dietilo |

	dil.	diluido
	DPEphos	bis(2-difenilfosfinofenil)éter
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
5	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforilazida
	EA	acetato de etilo
10	ELSD	detector de dispersión de luz por evaporación
	IEN	ionización por electroespray
	equiv.	equivalente
	Et	etilo
	Hept	heptano
15	Hex	hexano
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	CL	cromatografía líquida
	Me	metilo
	EM	espectroscopia de masas
20	Ms	metansulfonilo (mesilo)
	Nf	nonafluorbutansulfonilo
	Ns	4-nitrobencensulfonilo (nosilato)
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbono
25	Pd(OH) ₂ /C	dihidróxido de paladio sobre carbono
	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	Pyr	piridina
	rac	racémica
30	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	TBME	<i>tert</i> -butilmetiléter
	tBu	<i>tert</i> -butilo
	TEA	triethylamina
35	Tf	trifluormetansulfonilo (trifilo)
	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en fase fina
	Ts	<i>para</i> -toluensulfonilo
40	% en peso	porcentaje en peso

Todas las temperaturas se expresan en °C. Todas las temperaturas se expresan en °C. A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a ta.

Las caracterizaciones de TLC analíticas se llevaron a cabo con placas de 0,2 mm: Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄. La elución se realiza con EA, hept, DCM, MeOH o mezclas de los mismos. La detección se realiza con UV o con una solución de KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), 5 % de NaOH (3 ml) y H₂O (300 ml) con calentamiento posterior.

Las CC se realizan utilizando gel de sílice Brunschwig 60A (0,032-0,63 mm); la elución se realiza con EA, Hept, DCM, MeOH o mezclas de los mismos. En los casos de los compuestos que contienen una función ácida, 1 % de AcOH se añade al o a los eluyentes.

Los compuestos se caracterizan por RMN ¹H (300 MHz) (Varian Oxford), o mediante RMN ¹H (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los desplazamientos químicos δ se proporcionan en ppm con relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, p = pentuplete, hex = sextuplete, hep = heptuplete, m = multiplete, a = amplio, las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz. Alternativamente, los compuestos se caracterizan por CL-EM (Sciex API 2000 con Bomba Binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o un Agilent cuadrupolo EM 6140 con Bomba Binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); por TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄), o por punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante cromatografía sobre gel de sílice 60A. NH₄OH como se usa para CC es 25 % ac.

Los datos de CL-EM se han realizado utilizando los siguientes tres procedimientos respectivos:

Procedimiento 1 (EM1):

- Bomba: Waters Acquity Binary, Solvent Manager; EM: Waters SQ Detector; DAD:

Acquity UPLC PDA Detector; ELSD: Acquity UPLC ELSD.

- Columna: Acquity UPLC CSH C18 1,7 μ m, 2.1 x 50 mm de Waters, regulable en la columna Acquity UPLC Manager a 60 °C.
- Eluyentes: A: H₂O + 0,05 % de ácido fórmico; B: MeCN + 0,045 % de ácido fórmico. Gradiente:
B al 2 % → B al 98 % durante 3,0 min. Flujo: 0,6 ml/min.
- Detección: UV 214 nm, ELSD y EM; el tiempo de retención t_R se proporciona en min.

Procedimiento 2 (EM2):

- Thermo MSQ Plus con Dionex GHP 3200 Bomba Binaria, DAD y ELSD.
- Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %; B: MeCN; Gradiente: B al 2 % → B al 98 % durante 3,0 min. Flujo: 0,6 ml/min
- Columna: ZorbaxSB-Aq, 3,7 μ m, 4,6 x 50 mm/USXA001358

Procedimiento 3 (EM3):

- Igual al procedimiento EM2 excepto
- Columna: Waters Atlantis T3, 5 μ m, 4,6 x 30 mm/01273031412503.

El número de decimales dados para el o los correspondientes picos [MH⁺] de cada compuesto de prueba depende de la precisión del dispositivo de CL-EM utilizado en efecto.

- Las HPLC se realizan a través de una fase estacionaria tal como una columna Zorbax SB C18 de rápida resolución (1,8 μ m), o una columna Zorbax Eclipse Plus C18 de rápida resolución (1,8 μ m). Las condiciones típicas de HPLC son un gradiente de eluyente A (agua: MeCN 95:5 con 0,1 % de ácido fórmico, en presencia o ausencia de formiato de amonio 5 mmol/l) y el eluyente B (MeCN: agua 95:5 con 0,1 % de ácido fórmico, en presencia o no de formiato de amonio 5 mmol/l), a un caudal de 0,8 a 5 ml/min.

Ejemplo 1: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

- Una mezcla de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolin carboxílico (comercial; 331 mg), 6-[(5R)-5-iodometil-2-oxooxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 395 mg) y DIPEA (0,5 ml) en DMSO (6 ml) se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta, se vertió sobre HCl 0,1 N (50 ml) y se filtró. El sólido resultante se purificó mediante CC (DCM/MeOH 19:1 a 9:1 a 4:1, seguido de DCM/MeOH 19:1 + 1 % de AcOH), para proporcionar después de la concentración a presión reducida y posterior agitación en MeOH/EA un sólido de color beis.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 11,40 (s, 1H); 10,55 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 7,95-7,80 (m, 1H); 7,59-7,45 (m, 1H); 7,36-7,25 (m, 2H); 7,15-7,06 (m, 1H); 4,99-4,79 (m, 1H); 4,18-4,01 (m, 1H); 3,81-3,62 (m, 2H); 3,41 (s, 2H); 3,34-3,18 (m, 4H); 2,83-2,62 (m, 6H); 1,37-1,21 (m, 2H); 1,13-0,97 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 594,4 [M+H⁺] para C₂₉H₂₈N₅O₆FS; t_R = 0,65 min (EM2).

Ejemplo 2: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

- Una mezcla de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (comercial; 141 mg), 6-[(5R)-5-[(3-azetidínilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 167 mg) y TEA (0,15 ml) en MeCN (4 ml) se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta, se diluyó con agua, se filtró y el sólido se lavó con MeOH y EA, para proporcionar un sólido de color beis.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 10,54 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 7,94 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 7,32-7,26 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 4,79-4,62 (m, 1H); 4,59-4,36 (m, 2H); 4,17-3,92 (m, 3H); 3,89-3,70 (m, 2H); 3,70-3,56 (m, 1H); 3,41 (s, 2H); 2,95-2,75 (m, 3H); 1,21-0,98 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 582,2 [M+H⁺] para C₂₇H₂₅N₆O₆FS; t_R = 0,64 min (EM2).

Ejemplo 3: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

- En analogía con el Ejemplo 1, partiendo del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolin carboxílico (comercial; 166 mg) y 6-[(5R)-5-[(metilsulfonil)oxi]metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-3(4H)-ona (preparado en analogía a su enantiómero (S) descrito en el documento WO 2010/041194; 180 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis después de CC (DCM/MeOH 9:1) y cristalización

a partir de EtOH.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1H), 10,84 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 7,89 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 7,81-7,74 (m, 1H); 7,70-7,64 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 4,97-4,81 (m, 1H); 4,26-4,13 (m, 1H); 3,89-3,74 (m, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,36-3,22 (m, 4H); 2,82-2,65 (m, 6H); 1,37-1,22 (m, 2H); 1,22-1,11 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 595,18 [M+H⁺] para C₂₈H₂₇N₆O₆FS; t_R = 1,13 min (EM1).

Ejemplo 4: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

4.1. éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico:

Una solución de 6-((S)-5-yodometil-2-oxooxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 1,0 g) y Boc-piperazina (1,43 g) en DMF (10 ml) se agitó durante la noche a ta y 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta, se diluyó con agua y se extrajo con EA (2 x). Las fases org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, para proporcionar, después de agitar el residuo en TBME un sólido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,15 (s, 1H); 7,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,95 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 4,88-4,67 (m, 1H); 4,05 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 3,79 (dd, J = 7,0 Hz, J = 8,8 Hz, 1H); 3,47-3,36 (m, 4H); 3,41 (s, 2H); 2,80-2,67 (m, 2H); 2,64-2,43 (m, 4H); 1,46 (s, 9H), EM (IEN, m/z): 449,1 [M+H⁺].

4.2. 6-((R)-2-oxo-5-piperazin-1-ilmetil-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

Una solución del intermedio 4.1 (730 mg) en DCM (10 ml) se trató con trietilsilano (0,28 ml) y TFA (3,12 ml). Después de agitar a ta durante 30 min, la solución se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en DCM y se lavó con una solución dil. de NH₄OH. La fase ac. se extrajo con DCM/MeOH (9:1) y las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando una espuma incolora.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,52 (s, 1H); 7,35-7,24 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 4,88-4,72 (m, 1H); 4,05 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 3,68 (dd, J = 7,1 Hz, J = 8,5 Hz, 1H); 3,42 (s, 2H); 2,72-2,61 (m, 4H); 2,61-2,56 (m, 2H); 2,43-2,31 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 349,0 [M+H⁺] para C₁₆H₂₀N₄O₃S,

4.3. Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

En analogía con el ejemplo 2, partiendo del intermedio 4.2 (174 mg) y ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (comercial; 141 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma incolora.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1H), 10,54 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,06 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,11 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,7 Hz, 1H); 4,95-4,78 (m, 1H); 4,14-4,02 (m, 1H); 3,92-3,80 (m, 4H); 3,78-3,62 (m, 2H); 3,42 (s, 2H); 2,79-2,60 (m, 6H); 1,25-1,11 (m, 2H); 1,11-1,02 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 595,18 [M+H⁺] para C₂₈H₂₇N₆O₆FS t_R = 1,12 min (EM1),

Ejemplo 5: 6-((R)-5-{[1-(8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1,8]naftiridin-2-il)-azetidín-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

5.1. 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-[1,8]naftiridin-4-ona:

Se añadió ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (2,0 g) en porciones a una solución hirviendo de Dowtherm (50 ml calentados a 250 °C) y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta y se diluyó con NaOH 1 N (100 ml) y se extrajo con EA. La fase org. se descartó. La fase ac. se acidificó con HCl 3 N y se extrajo con éter/EA. La fase ac. se filtró y el filtrado se extrajo con éter/EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un sólido que se agitó en Hept/EA y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante CC (EA a EA/MeOH 9:1), para proporcionar un sólido de color beis.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,62-3,51 (m, 1H); 1,33-1,20 (m, 2H); 1,03-0,93 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 239,16 [M+H⁺] para C₁₁H₈N₂OClF; t_R = 0,67 min (EM3),

5.2. 6-((R)-5-{[1-(8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1,8]naftiridin-2-il)-azetidín-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

En analogía con el Ejemplo 2, a partir del intermedio 5.1 (30 mg) y 6-[(5R)-5-[(3-azetidínilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 42 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,54 (s, 1H); 7,77 (d, J = 3,9 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,36-7,25 (m, 3H); 7,14-7,07 (m, 1H); 4,76-4,63 (m, 1H); 4,44-4,30 (m, 1H); 4,09-3,89 (m, 3H); 3,85-3,69 (m, 2H); 3,47-3,42 (m, 1H); 3,41 (s, 2H); 2,90-2,76 (m, 4H); 1,07-0,85 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 537,17 [M+H⁺] para C₂₆H₂₅N₆O₄FS; t_R = 0,95 min (EM1).

Ejemplo 6: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(3-[[*(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

En analogía con el Ejemplo 2, partiendo del ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (70 mg) y 6-[[*(5R)*-5-[(3-azetidinilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (preparado de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 89 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,40 (s, 1H); 11,16 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 7,94 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,78-4,62 (m, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,54-4,38 (m, 2H); 4,21-3,95 (m, 3H); 3,91-3,74 (m, 2H); 3,71-3,56 (m, 1H); 2,91-2,81 (m, 2H); 1,21-0,99 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 566,18 [M+H⁺] para C₂₆H₂₄N₇O₇F; t_R = 1,00 min (EM1).

Ejemplo 7: Ácido 1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-7-(3-[[*(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 2, partiendo del anhídrido del ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinacarboxílico con ácido bórico (1:1) y con ácido acético (1:2) (101 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2010/056633) y 6-[[*(5R)*-5-[(3-azetidinilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2*H*-1,4-benzotiazin-3(4*H*)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 167 mg). Al final de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se concentró en MeOH y se trató con HCl 1*N* en MeOH (3 ml) durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y el sólido se filtró. La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante CC (DCM/MeOH 9:1 seguido por DCM/MeOH 9:1+1 % de AcOH), para proporcionar después de la evaporación y agitación del residuo con MeOH/TBME un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,40 (s, 1H); 10,56 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 7,99-7,83 (m, 1H); 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,10 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 6,84-6,68 (m, 1H); 4,78-4,61 (m, 1H); 4,33-4,18 (m, 2H); 4,11-3,98 (m, 2H); 3,83-3,67 (m, 4H); 3,55 (s, 3H); 3,41 (s, 2H); 2,85 (d, J = 5,2 Hz, 2H); 1,80 (a, s, 1H); 1,13-0,99 (m, 2H); 0,99-0,86 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 592,19 [M+H⁺] para C₂₉H₂₉N₅O₇S; t_R = 1,01 min (EM1).

Ejemplo 8: Ácido 1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-7-(3-[[*(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

En analogía con el Ejemplo 2, partiendo del anhídrido del ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinacarboxílico con ácido bórico (1:1) y con ácido acético (1:2) (101 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2010/056633) y 6-[[*(5R)*-5-[(3-azetidinilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 89 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,40 (s, 1H); 11,16 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,98-7,86 (m, 1H); 7,62-7,55 (m, 1H); 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,86-6,69 (m, 1H); 4,78-4,63 (m, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,34-4,18 (m, 2H); 4,18-4,03 (m, 2H); 3,91-3,80 (m, 1H); 3,80-3,65 (m, 3H); 3,55 (s, 3H); 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H); 1,86 (s, 1H); 1,15-1,01 (m, 2H); 1,01-0,90 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 577,21 [M+H⁺] para C₂₈H₂₈N₆O₈; t_R = 0,94 min (EM1).

Ejemplo 9: Ácido 1-etil-4-oxo-7-(3-[[*(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

En analogía con el Ejemplo 2, partiendo de ácido 7-cloro-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el documento US 3149104; 63 mg) y 6-[[*(5R)*-5-[(3-azetidinilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 89 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,40 (s, 1H); 11,22 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,62-7,56 (m, 1H); 7,46-7,39 (m, 1H); 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,53-4,36 (m, 4H); 4,32-4,15 (m, 4H); 3,83 (dd, J = 6,9 Hz, J = 10,5 Hz, 1H); 3,48-3,24 (m, 4H); 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), EM (IEN, m/z): 536,19 [M+H⁺] para C₂₅H₂₅N₇O₇; t_R = 0,92 min (EM1).

Ejemplo 10: Ácido 1-ciclopropil-4-oxo-7-(3-[[*(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:**10.1. Ácido 7-cloro-1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:**

Una suspensión de éster etílico del ácido 7-cloro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (preparada de acuerdo con el documento EP 607825; 500 mg) en HCl 6*N* (6 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta y los cristales resultantes se recolectaron mediante filtración y se lavaron secuencialmente con agua y MeOH, para proporcionar un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,40 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 3,85-3,74 (m, 1H); 1,27-1,07 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 265,1 [M+H⁺] para C₁₂H₉N₂O₃Cl; t_R = 0,7 min (EM3).

10.2. **Ácido 1-ciclopropil-4-oxo-7-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidín-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:**

En analogía con el Ejemplo 2, a partir del intermedio 10.1 (66 mg) y 6-[(5R)-5-[(3-azetidínilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 84 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1H), 10,54 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,32-7,26 (m, 1H); 7,10 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,5 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 4,77-4,63 (m, 1H); 4,37-4,27 (m, 2H); 4,05 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 3,93-3,72 (m, 4H); 3,70-3,58 (m, 1H); 3,42 (s, 2H); 2,91-2,80 (m, 2H); 1,18-0,93 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 563,17 [M+H⁺] para C₂₇H₂₆N₆O₆S; t_R = 1,01 min (EM1),

Ejemplo 11: Ácido 1-metil-4-oxo-7-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidín-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

En analogía con el Ejemplo 2, partiendo del ácido 7-cloro-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (60 mg; preparada de acuerdo con el documento JP 01165584) y 6-[(5R)-5-[(3-azetidínilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 89 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1H), 11,23 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,62-7,56 (m, 1H); 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 5,09-5,97 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,52-4,39 (m, 1H); 4,38-4,21 (m, 4H); 3,91 (s, 3H); 3,88-3,78 (m, 1H); 3,55-3,33 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 522,16 [M+H⁺] para C₂₄H₂₃N₇O₇; t_R = 0,47 min (EM3).

Ejemplo 12: Ácido 6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidín-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

En analogía con el Ejemplo 2, partiendo del ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (64 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2011/037433) y 6-[(5R)-5-[(3-azetidínilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 89 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1H), 11,16 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 7,93 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 7,62-7,55 (m, 1H); 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,78-4,61 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,55-4,34 (m, 2H); 4,19-3,92 (m, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,86-3,74 (m, 2H); 2,93-2,77 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 540,16 [M+H⁺] para C₂₄H₂₂N₇O₇F; t_R = 0,91 min (EM1).

Ejemplo 13: Ácido 1-bencil-6-fluoro-4-oxo-7-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidín-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

En analogía con el Ejemplo 2, partiendo del ácido 1-bencil-7-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (83 mg; comercialmente disponible o preparado mediante hidrólisis del correspondiente éster obtenido de acuerdo con CN 101792443 en presencia de HCl 6M) y 6-[(5R)-5-[(3-azetidínilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 89 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1H), 11,16 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 7,93 = 11,5 Hz, 1H); 7,63-7,56 (m, 1H); 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,41-7,20 (m, 5H); 5,62 (s, 2H); 4,78-4,61 (m, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,55-4,31 (m, 2H); 4,20-4,08 (m, 1H); 4,07-3,91 (m, 2H); 3,90-3,70 (m, 2H); 2,91-2,76 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 616,20 [M+H⁺] para C₃₀H₂₆N₇O₇F; t_R = 1,19 min (EM1).

Ejemplo 14: Ácido 1-ciclopropil-4-oxo-7-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidín-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

En analogía con el Ejemplo 2, a partir del intermedio 10.1 (66 mg) y 6-[(5R)-5-[(3-azetidínilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 89 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,62-7,55 (m, 1H); 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 4,78-4,62 (m, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,37-4,25 (m, 2H); 4,20-4,07 (m, 1H); 3,93-3,72 (m, 4H); 3,71-3,58 (m, 1H); 2,91-2,81 (m, 2H); 1,21-1,08 (m, 2H); 1,08-0,97 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 548,19 [M+H⁺] para C₂₆H₂₅N₇O₇F; t_R = 0,93 min (EM1).

Ejemplo 15: Ácido 6-fluoro-1-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-7-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidín-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

15.1. 2-(2,6-dicloro-5-fluornicotinoil)-3-((2-hidroxi-etil)amino)acrilato de (Z)-etilo:

Una solución de éster etílico del ácido 2,6-dicloro-α-(etoximetilen)-5-fluoro-β-oxo-3-piridinpropanoico (1,00 g; preparado de acuerdo con EP 132845) se trató con etanolamina (0,18 ml). Después de unos minutos, la mezcla de reacción se tornó viscosa y se diluyó con Hept/éter (1:1; 10 ml). Después de agitar a ta durante 1,5 h, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el aceite amarillo en bruto se usó directamente en la etapa siguiente.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,22 (s, 1H); 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,61-3,45 (m, 4H); 3,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H), EM (IEN, m/z): 350,94 [M+H⁺] (EM3).

15.2. 7-cloro-6-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo:

Una solución del intermedio 15.1 (1,04 g) en THF (15 ml) se trató a 0 °C con LiHMDS (3,11 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 1 h, se filtró y el sólido se lavó con THF. El sólido resultante se purificó mediante CC (DCM/MeOH 9:1 a 4:1), proporcionando un sólido de color amarillo.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,73 (s, 1H); 8,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 4,98-4,90 (m, 1H); 4,44 (t, J = 5,1 Hz, 2H); 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,78-3,67 (m, 2H); 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), EM (IEN, m/z): 314,94 [M+H⁺] (EM3).

15.3. Ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

Una suspensión del intermedio 15.2 (330 mg) en HCl 6M (40 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta y el sólido resultante se recogió mediante filtración, para proporcionar un sólido de color beis.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 8,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 4,66-4,55 (m, 2H); 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), EM (IEN, m/z): 286,91 [M+H⁺] (EM3).

15.4. Ácido 6-fluoro-1-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-7-(3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-azetidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

15 En analogía con el Ejemplo 2, a partir del intermedio 15.3 (72 mg) y 6-[(5R)-5-[(3-azetidilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034; 89 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,40 (s, 1H); 11,15 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 7,63-7,53 (m, 1H); 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,97-4,83 (m, 1H); 4,78-4,61 (m, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,54-4,29 (m, 4 H); 4,20-3,90 (m, 3H); 3,89-3,65 (m, 4H); 2,93-2,73 (m, 2H), EM (IEN, m/z): 570,18 [M+H⁺] para C₂₅H₂₄N₇O₈F; t_R = 0,87 min (EM1).

Ejemplo 16: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis en analogía con el Ejemplo 4 pero utilizando 6-((R)-5-yodometil-2-oxooxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2008/126034) en la primera etapa. En comparación con el Ejemplo 4, para el intermedio y el compuesto final, los rendimientos de la preparación que estaban en el mismo rango y datos espectroscópicos idénticos (EM, RMN) se recolectaron.

Ejemplo 17: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

17.1. éster terc-butílico del ácido 4-((R)-3-benciloxicarbonilamino-2-hidroxi-propilamino)-piperidin-1-carboxílico:

Una solución de éster bencilico del ácido [(2S)-oxiranilmetil]-carbámico (15,6 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2004/002973) y 4-(N-Boc-amino)piperidina (15,1 g) en MeOH (100 ml) se trató con MgSO₄ (12,3 g) y la suspensión de color blanco se agitó a ta durante t 6 h. La mezcla se evaporó, se suspendió en DCM y se dividió entre agua (1 l) y DCM (1 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y purificaron mediante CC (EE a EE/MeOH 9:1), obteniéndose un aceite de color amarillo.

EM (IEN, m/z): 408,12 [M+H⁺] para C₂₁H₃₃N₃O₅; t_R = 0,66 min (EM2).

17.2. éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-piperidin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 17.1 (3,2 g) en MeOH (36 ml) se trató con K₂CO₃ (1,24 g) y se agitó a 60 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se concentró en EA/agua. La fase acuosa se extrajo 2x con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante CC (EA/MeOH 9:1), para proporcionar un aceite de color amarillo.

EM (IEN, m/z): 300,06 [M+H⁺] para C₁₄H₂₅N₃O₄; t_R = 0,49 min (EM2).

17.3. éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(5-etoxicarbonilmetoxi-6-nitro-piridin-2-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-piperidin-1-carboxílico:

Un matraz de 50 ml se cargó con (6-bromo-2-nitropiridin-3-iloxi)acetato de etilo (1,1 g; preparado tal como se describe en WO 2007/118130), intermedio 17.2 (1,2 g) y se diluyó en dioxano (18 ml). Se añadieron Pd(OAc)₂ (41,2 mg), DPEphos (198 mg) y K₂CO₃ en polvo (621 mg) y la suspensión se desgasificó con argón. La mezcla se calentó en un matraz sellado a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se repartió entre EA y agua. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante CC (EA a EA/MeOH 9:1), produciendo una espuma de color blancuzco.

EM (IEN, m/z): 524,14 [M+H⁺] para C₂₃H₃₃N₅O₉; t_R = 0,72 min (EM2).

17.4. *éster terc-butílico del ácido 4-[[*(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-piperidin-1-carboxílico:*

Se añadió polvo de hierro (720 mg) a una solución de cloruro de amonio (1,15 g) en H₂O/MeOH (1:1; 18 ml). La suspensión se calentó a 40 °C y se trató gota a gota con una solución del intermedio 17.3 (1,5 g) en MeOH (28,7 ml). La reacción se agitó adicionalmente a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se acidificó con AcOH (9 ml) y la solución de color amarillo se agitó durante la noche a 85 °C. El disolvente se concentró a presión reducida y la suspensión se trituró con H₂O, se enfrió a 0 °C y se filtró. Después, la torta del filtro se lavó con agua y éter, proporcionando un sólido de color blancuzco. EM (IEN, m/z): 448,04 [M+H⁺] para C₂₁H₂₉N₅O₆; t_R = 0,61 min (EM2).

17.5. *Clorhidrato de 6-[[*(R)*-2-oxo-5-(piperidin-4-ilaminometil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona:*

Una suspensión del intermedio 17.4 (900 mg) en dioxano/MeOH (1:1; 20 ml) se trató a ta con HCl 4 M en dioxano (5,2 ml) y se agitó adicionalmente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter y los cristales de color beis se recogieron por filtración, se lavaron con éter y MeOH, para proporcionar cristales de color blancuzco. EM (IEN, m/z): 348,07 [M+H⁺] para C₁₅H₂₂N₅O₄; t_R = 0,38 min (EM2).

17.6. *Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-[[*(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:*

En analogía con el Ejemplo 2, a partir del intermedio 17.5 (166 mg) y el ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (comercial; 100 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blancuzco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,27 (a, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,93 (m, 3H), 2,00 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,12 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 594,09 [M+H⁺] para C₂₈H₂₈N₇O₇F; t_R = 0,64 min (EM2).

Ejemplo 18: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[[*(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

18.1. *éster terc-butílico del ácido 4-((*S*)-3-benciloxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-carboxílico:*

El compuesto se preparó en analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.1, partiendo de 1-Boc-piperazina (20,41 g) y éster bencilico del ácido [(2*S*)-oxiranilmetil]-carbámico (22,75 g). Se obtuvo un aceite de color amarillento (16,0 g; 37 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 394,12 [M+H⁺] para C₂₀H₃₁N₃O₅; t_R = 0,67 min (EM2).

18.2. *éster terc-butílico del ácido 4-((*S*)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico:*

El compuesto se preparó en analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.2, a partir del intermedio 18.1 (16,0 g). Se obtuvo un sólido incoloro (5,11 g; 44 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 259,22 [M-CO] para C₁₃H₂₃N₃O₄; t_R = 0,68 min (EM2).

18.3. *éster terc-butílico del ácido 4-[[*(R)*-3-(5-etoxicarbonilmetoxi-6-nitro-piridin-2-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico:*

El compuesto se preparó en analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.3, a partir del intermedio 18.2 (6,44 g) y (6-bromo-2-nitropiridin-3-iloxi)acetato de etilo (6,22 g; preparado como se describió en el documento WO 2007/118130). Se obtuvo una espuma de color beis (9,71 g; 93,5 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 510,15 [M+H⁺] para C₂₂H₃₁N₅O₉; t_R = 0,70 min (EM2).

18.4. *éster terc-butílico del ácido 4-[[*(R)*-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico:*

El compuesto se preparó en analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.4, a partir del intermedio 18.3 (9,71 g). Se obtuvo un sólido de color beis (6,27 g; 75,9 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 434,03 [M+H⁺] para C₂₀H₂₇N₅O₆; t_R = 0,59 min (EM2).

18.5. *6-((*R*)-2-oxo-5-piperazin-1-ilmetil-oxazolidin-3-il)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona:*

El compuesto se preparó en analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.5, a partir del intermedio 18,4 (579 mg). Se obtuvo un sólido de color amarillo (130 mg; 29 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 334,04 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₅O₄; t_R = 0,45 min (EM2).

18.6. **Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:**

En analogía con el Ejemplo 2, a partir del intermedio 18.5 (117 mg) y ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (comercial; 90 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (80 mg; 43,3 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,82 (m, 5H), 3,69 (m, 1H), 2,70 (m, 6H), 1,13 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 580,07 [M+H⁺] para C₂₇H₂₆N₇O₇F; t_R = 0,62 min (EM2),

Ejemplo 19: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

19.1. 6-((S)-2-oxo-5-piperazin-1-ilmetil-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

El compuesto se preparó en analogía con las etapas 18.1 a 18.5 del Ejemplo 18, partiendo de éster bencílico del ácido [(2R)-oxiranilmetil]-carbámico. Los rendimientos respectivos para las 5 etapas fueron los siguientes: 59 % (aceite amarillento; apertura de epóxidos), 28 % (sólido incoloro; formación de oxazolidinona), 23 % (sólido de color marrón; arilación), 59 % (sólido de color beis; formación de oxazinona) y 99 % (sólido de color beis; tratamiento con HCl).

EM (IEN, m/z): 334,04 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₅O₄; t_R = 0,45 min (EM2).

19.2. **Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:**

En analogía con el Ejemplo 18, etapa 18.6, a partir del intermedio 19.1 (101 mg) y ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (comercial; 77 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis (130 mg; 82 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,17 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,06 (d, J = 13,8 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,87 (m, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,20 (m, 1H); 3,82 (m, 5H); 3,69 (m, 1H); 2,70 (m, 6H); 1,13 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 580,07 [M+H⁺] para C₂₇H₂₆N₇O₇F; t_R = 0,62 min (EM2).

Ejemplo 20: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-imetil]-amino}-piperidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

20.1. Diclorhidrato de 6-[(S)-2-oxo-5-(piperidin-4-ilaminometil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

El compuesto se preparó en analogía con las etapas 17.1. a 17.5 del Ejemplo 17, partiendo de éster bencílico del ácido [(2S)-oxiranilmetil]-carbámico. Los rendimientos respectivos para las 5 etapas fueron los siguientes: 71 % (aceite incoloro; apertura de epóxido), 96 % (aceite de color amarillento; formación de carbamato), 93 % (espuma de color amarillo; arilación), 81 % (sólido de color beis; ciclación) y 81 % (espuma de color amarillo; tratamiento con HCl).

EM (IEN, m/z): 348,27 [M+H⁺] para C₁₅H₁₉N₅O₄; t_R = 0,61 min (EM2).

20.2. **Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-piperidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:**

En analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.6, a partir del intermedio 20.1 (1,76 g) y ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (comercial; 1,13 g), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis (1,05 g; 44 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,27 (a, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,93 (m, 3H), 2,00 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,12 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 594,09 [M+H⁺] para C₂₈H₂₈N₇O₇F; t_R = 0,63 min (EM2).

Ejemplo 21: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-((RS)-3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

21.1. éster terc-butílico del ácido (RS)-3-((S)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propilamino)-pirrolidin-1-carboxílico:

El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.1, partiendo de éster bencílico del ácido [(2R)-oxiranilmetil]-carbámico (8,23 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2004/002973) y rac-3-amino-1-Boc-pirrolidina (7,40 g; comercial) en MeCN (300 ml), para proporcionar un aceite incoloro (10,7 g; 68 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 394,19 [M+H⁺] para C₂₀H₃₁N₃O₅; t_R = 0,64 min (EM2).

21.2. éster terc-butílico del ácido (RS)-3-[(S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico:

Una solución del intermedio 21.1 (10,7 g) en THF (175 ml) se trató a 0 °C con KOtBu (3,05 g) y se agitó adicionalmente a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en EA/agua. La

fase ac. se extrajo dos veces con EA.

Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante CC (EA/MeOH 19:1 a 9:1 + 1 % de NH_4OH), para proporcionar un vidrio incoloro (6,90 g; 89 % de rendimiento).

5 EM (IEN, m/z): 331,20 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$; $t_R = 0,50$ min (EM2).

21.3. éster terc-butílico del ácido (RS)-3-(((S)-3-(5-etoxicarbonilmetoxi-6-nitro-piridin-2-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-pirrolidin-1-carboxílico:

10 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.1, partiendo de (6-bromo-2-nitropiridin-3-iloxi)acetato de etilo (6,84 g; preparado tal como se describió en WO 2007/118130) y el intermedio 21.2 (6,4 g), para proporcionar una espuma de color amarillento (11,34 g; 99 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 454,08 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_9$; $t_R = 0,70$ min (EM2).

21.4. éster terc-butílico del ácido (RS)-3-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-pirrolidin-1-carboxílico:

15 En analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.4, el compuesto del título se preparó a partir del intermedio 21.3 (11,34 g), para proporcionar una espuma de color amarillento (7,13 g; 74 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 434,16 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6$; $t_R = 0,57$ min (EM2).

21.5. Diclorhidrato de 6-((S)-2-oxo-5-(((RS)-pirrolidin-3-ilamino)metil)oxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona:

20 En analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.5, el compuesto del título se preparó a partir del intermedio 21.4 (7,0 g), para proporcionar un sólido de color amarillento (6,7 g, 100 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 334,22 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}_2$; $t_R = 0,40$ min (EM2).

21.6. Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-((RS)-3-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

25 En analogía con el Ejemplo 2, a partir del intermedio 21,5 (406 mg) y el ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (comercial; 283 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis (mezcla de diastereómeros; 398 mg; 68 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 580,07 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_7\text{F}$; $t_R = 0,62$ min (EM2).

Ejemplo 22: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-((S)-3-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil)-pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

30 **22.1. éster terc-butílico del ácido (S)-3-(((S)-3-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-propilamino)-metil)-pirrolidin-1-carboxílico:**

35 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.1, partiendo de éster bencilico del ácido [(2R)-oxiranilmetil]-carbámico (5,17 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2004/002973) y éster terc-butílico del ácido (S)-3-aminometilpirrolidin-1-carboxílico (5,00 g; comercial) en MeCN (120 ml), para proporcionar un aceite incoloro (6,4 g; 63 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 408,21 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$; $t_R = 0,66$ min (EM2).

22.2. éster terc-butílico del ácido (S)-3-(((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico:

40 Una solución del intermedio 22.1 (6,4 g) en THF (100 ml) se trató a 0 °C con KOTBu (1,76 g) y se agitó adicionalmente a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en EA/agua. La fase ac. se extrajo dos veces con EA. Las fases org combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante CC (EA/MeOH 19:1 a 9:1 + 1 % de NH_4OH), para proporcionar un aceite incoloro (4,34 g; 92 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 300,17 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$; $t_R = 0,50$ min (EM2).

45 **22.3. éster terc-butílico del ácido (S)-3-(((S)-3-(5-etoxicarbonilmetoxi-6-nitro-piridin-2-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-amino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico:**

El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.3, partiendo de (6-bromo-2-nitropiridin-3-iloxi)acetato de etilo (4,01 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/118130) y el intermedio 22.2 (3,94 g), para proporcionar una espuma de color amarillento (7,01 g; 100 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 524,22 $[\text{M}+\text{H}^+]$ para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_9$; $t_R = 0,71$ min (EM2).

50

22.4. éster terc-butílico del ácido (S)-3-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-pirrolidin-1-carboxílico:

En analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.4, el compuesto del título se preparó a partir del intermedio 22.3 (7,01 g), para proporcionar una espuma de color amarillento (4,1 g; 68 % de rendimiento).

5 EM (IEN, m/z): 448,18 [M+H⁺] para C₂₁H₂₉N₅O₆; t_R = 0,61 min (EM2).

22.5. Diclorhidrato de 6-((S)-2-oxo-5-(((R)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-metil)-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

En analogía con el Ejemplo 17, etapa 17.5, el compuesto del título se preparó a partir del intermedio 22.4 (4,0 g), para proporcionar un sólido incoloro (3,87 g; 100 % de rendimiento).

10 EM (IEN, m/z): 348,26 [M+H⁺] para C₁₆H₂₃N₅O₄Cl₂; t_R = 0,40 min (EM2).

22.6. Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-[(S)-3-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-metil)-pirrolidin-1-il]-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

En analogía con el Ejemplo 2, a partir del intermedio 22.5 (420 mg) y el ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (comercial; 283 mg), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis (440 mg; 74 % de rendimiento).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,91 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,77 (a, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,77 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,09 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 594,06 [M+H⁺] para C₂₈H₂₈N₇O₇F; t_R = 0,64 min (EM2).

20 **Ejemplo 23: 9-ciclopropil-6-fluoro-3-hidroxi-7-(4-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-piperidin-1-il)-9H-1-tia-2,8,9-triaza-ciclopenta[b]naftalen-4-ona:**

En analogía con el Ejemplo 2, a partir del intermedio 20.1 (151 mg) y 7-cloro-9-ciclopropil-6-fluoro-isotiazol[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona (93 mg; preparado de acuerdo con Chu y col., J. Heterocycl. Chem. (1990), 27(5), 1191-1195), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis (110 mg; 59 % de rendimiento).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,16 (s, 1H), 7,89 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,27 (m, 5H), 2,88 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,76 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,17 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 622,98 [M+H⁺] para C₂₈H₂₇N₈O₆FS; t_R = 0,61 min (EM2).

Ejemplo 24: 9-ciclopropil-6-fluoro-3-hidroxi-7-(3-(((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil)-amino)-azetidín-1-il)-9H-1-tia-2,8,9-triaza-ciclopenta[b]naftalen-4-ona:

En analogía con el Ejemplo 2, partiendo de 6-[(5S)-5-[(3-azetidínilamino)metil]-2-oxo-3-oxazolidín-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (preparada en analogía con el documento WO 2008/126034; 128 mg) y 7-cloro-9-ciclopropil-6-fluoro-isotiazol[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona (93 mg; preparada de acuerdo con Chu y col., J. Heterocycl. Chem. (1990), 27(5), 1191-1195), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis (100 mg; 56 % de rendimiento).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,83 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,32 (m, 8H), 2,87 (m, 2H), 1,16 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 594,88 [M+H⁺] para C₂₆H₂₃N₆O₆FS; t_R = 0,58 min (EM2).

Ejemplo 25: 9-ciclopropil-6-fluoro-3-hidroxi-7-(4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il)-9H-1-tia-2,8,9-triaza-ciclopenta[b]naftalen-4-ona:

En analogía con el Ejemplo 2, partiendo de 6-((S)-2-oxo-5-piperazin-1-ilmetil-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (intermedio 19.1; 133 mg) y 7-cloro-9-ciclopropil-6-fluoro-isotiazol[5,4-b][1,8]naftiridin-3,4(2H,9H)-diona (93 mg; preparada de acuerdo con Chu y col., J. Heterocycl. Chem. (1990), 27(5), 1191-1195), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beis (90 mg; 49 % de rendimiento).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,23 (s, 1H), 8,03 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,54 (m, 10H), 1,21 (m, 4H), EM (IEN, m/z): 608,97 [M+H⁺] para C₂₇H₂₅N₈O₆FS; t_R = 0,59 min (EM2).

45 **Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención**

Ensayos In vitro

Concentraciones inhibitorias mínimas del crecimiento bacteriano:

Procedimientos experimentales:

50 Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC; mg/l) en Mueller-Hinton Broth con cationes mediante un procedimiento de microdilución siguiendo la descripción dada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos, 2006.

Todos los compuestos de los ejemplos se probaron contra varias bacterias Gram positivas y Gram negativas. Los resultados de ensayo típicos antibacterianos se dan en la tabla a continuación en el presente documento (MIC in mg/l). *Staphylococcus aureus* A798 y *Acinetobacter baumannii* T6474 son cepas de resistencia múltiple, en particular resistente a quinolonas.

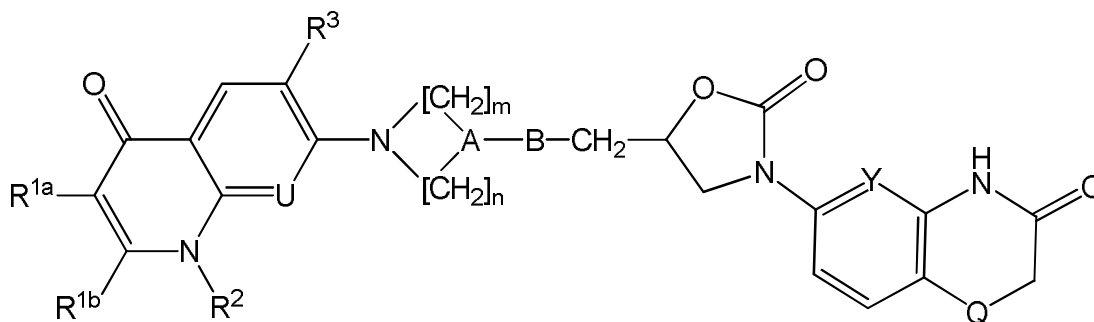
Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>A. baumannii</i> T6474	Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>A. baumannii</i> T6474
1	≤ 0,016	0,125	2	≤ 0,016	0,125
3	≤ 0,016	0,063	4	≤ 0,016	0,125
5	≤ 0,016	1	6	≤ 0,016	0,031
7	0,063	0,25	8	0,063	0,25
9	0,063	0,06	10	0,063	0,25
11	0,063	0,063	12	≤ 0,016	≤ 0,016
13	≤ 0,016	1	14	0,031	0,06
15	0,25	4	16	≤ 0,016	0,125
17	≤ 0,016	≤ 0,016	18	0,031	0,25

5

Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>A. baumannii</i> T6474	Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>A. baumannii</i> T6474
19	≤ 0,016	0,063	20	≤ 0,016	≤ 0,016
21	0,125	0,25	22	0,125	0,031
23	≤ 0,016	≤ 0,016	24	≤ 0,016	0,063
25	≤ 0,016	0,125	Cipro	>32	>32

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5 en la que

R^{1a} representa H o carboxi y R^{1b} representa H, o R^{1a} y R^{1b} representan junto el grupo *-C(O)-NH-S[#] o el grupo *-C(OH)=N-S[#], en el que "##" representa el punto de unión de R^{1a} y "###" representa el punto de unión de R^{1b}; R² representa H, alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), bencilo o cicloalquilo (C₃-C₅); R³ representa H o halógeno; U representa N o CR⁴; en el que R⁴ es H o alcoxi (C₁-C₃); A representa CH, B representa NH, m representa 1 o 2 y n representa 1 o 2; o A representa N, B está ausente, m representa 2 y n representa 2; Y representa CH o N; y Q representa O o S; o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^{1a} representa H o carboxi; R^{1b} representa H; R² representa H, alquilo (C₁-C₃), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), bencilo o cicloalquilo (C₃-C₅); R³ representa H o halógeno; U representa N o CR⁴; en el que R⁴ es H o alcoxi (C₁₀-C₃); A representa CH, B representa NH y m representa 1 y n representa 1 o m representa 2 y n representa 2; o A representa N, B está ausente, m representa 2 y n representa 2; Y representa CH o N; y Q representa O o S; o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ representa carboxi; o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² representa alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₅); o una sal de dicho compuesto.

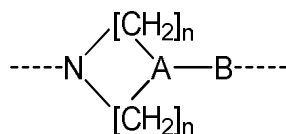
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R² representa ciclopropilo; o una sal de dicho compuesto.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ representa halógeno; o una sal de dicho compuesto.

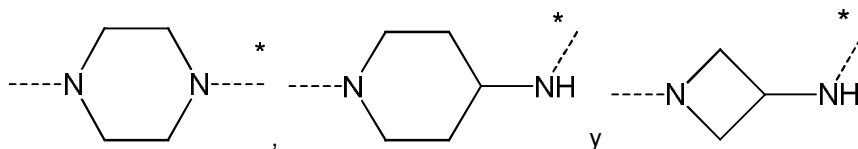
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que U representa N; o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que U representa CR⁴ en la que R⁴ es H o alcoxi (C₁-C₃); o una sal de dicho compuesto.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el grupo



se selecciona de los grupos



5 en los que los asteriscos indican el enlace que une dicho grupo al grupo CH₂ que está unido al resto oxazolidinona; o una sal de dicho compuesto.

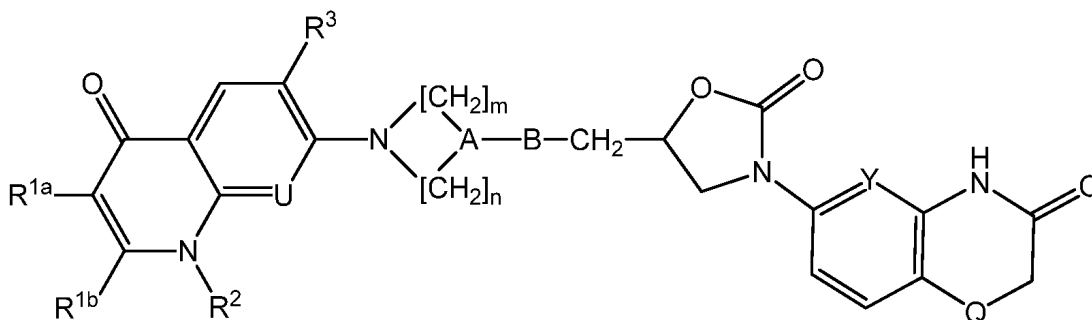
10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Y representa CH o N y Q representa O, o Y representa CH y Q representa S; o una sal de dicho compuesto.

10 11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- R^{1a} representa carboxi y R^{1b} representa H, o R^{1a} y R^{1b} representan en conjunto el grupo *-C(O)-NH-S-[#] o el grupo *-C(OH)=N-S-[#] en el que "*" representa el punto de unión de R^{1a} y "[#]" representa el punto de unión de R^{1b};
- R² representa ciclopropilo;
- R³ representa flúor;
- U representa N;
- A representa CH, B representa NH, m representa 1 o 2 y n representa 1 o 2;
- Y representa N; y
- Q representa O;

o una sal de dicho compuesto.

20 12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula I₂



I₂

en la que

- R^{1a} representa carboxi y R^{1b} representa H;
 - R² representa ciclopropilo;
 - R³ representa flúor;
 - U representa N;
 - A representa CH, B representa NH 1 o 2 y n representa 1 o 2;
 - Y representa N; y
 - Q representa O;
- o una sal de dicho compuesto.

13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de los siguientes:

- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- 6-[(R)-5-{[1-(8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1,8]naftiridin-2-il)-azetidín-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico;
- Ácido 1-etil-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-metil-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-bencil-6-fluoro-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 6-fluoro-1-(2-hidroxi-etil)-4-oxo-7-{3-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-piperidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-piperidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-metil-pirrolidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
- 9-ciclopropil-6-fluoro-3-hidroxi-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-piperidin-1-il)-9H-1-tia-2,8,9-triaza-ciclopenta[b]naftalen-4-ona;
- 9-ciclopropil-6-fluoro-3-hidroxi-7-{3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-azetidín-1-il)-9H-1-tia-2,8,9-triaza-ciclopenta[b]naftalen-4-ona; y
- 9-ciclopropil-6-fluoro-3-hidroxi-7-{4-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il)-9H-1-tia-2,8,9-triaza-ciclopenta[b]naftalen-4-ona;

o una sal de dicho compuesto.

14. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

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

16. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.