(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 618 492**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 15154003 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2905283**

(54) Título: **Antibióticos de oxazolidinona**

(30) Prioridad:

11.04.2007 WO PCT/IB2007/051290
12.11.2007 WO PCT/IB2007/054587
23.11.2007 WO PCT/IB2007/054768

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

DESCRIPCIÓN

Antibióticos de oxazolidinona

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

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión de selección evolutiva en los microorganismos para producir mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerba el problema del desarrollo de resistencia creando situaciones de crecimiento lento de microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales y mediante el soporte de reservas de largo plazo en hospedadores, por ejemplo, en pacientes inmuno-comprometidos.

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

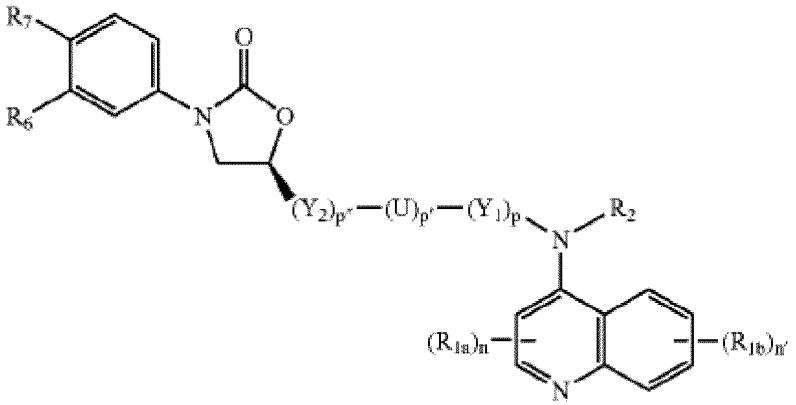
- *S. aureus* es resistente a β-lactamos, quinolonas y ahora incluso a la vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está haciendo resistente a la penicilina o a los antibióticos de quinolona e incluso a los nuevos macrólidos;
- Los *Enteroccocci* son resistentes a la quinolona y a la vancomicina y los antibióticos β-lactamo son ineficaces contra estas cepas;
- Las *Enterobacteriacea* son resistentes a la cefalosporina y a la quinolona;
- Los *P. aeruginosa* son resistentes a β-lactamo y a quinolona.

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

Ciertos agentes antibacterianos se conocen a partir del documento WO 2006/081289, pero estos agentes no contienen una fracción oxazolidinona. En el documento WO 2002/050040 se divulgan agentes antibacterianos adicionales, pero en estos agentes el anillo piperazina no se une directamente a la fracción quinolina análoga. Ciertos derivados oxazolidinona que tienen efectos sobre el sistema nervioso centran se conocen a partir del documento EP 0300272.

Además, el documento US 2007/060558 describe compuestos antibacterianos de fórmula (XLIIa)

(XLIIa)

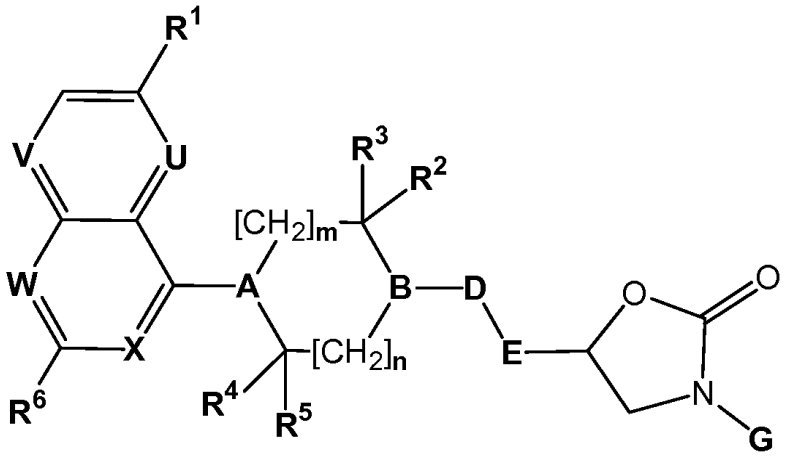


en la que R_{1a} y R_{1b} son sustituyentes que notablemente pueden seleccionarse cada uno independientemente de hidrógeno y alcoxi, R_2 puede ser notablemente hidrógeno; Y_1 e Y_2 pueden ser notablemente cada uno independientemente una cadena lineal de un alquilo C_1-C_6 ramificado o cíclico, que contiene si es necesario una o más funciones amina, amida, tioamida, sulfonilo, sulfonamida, oxo, carboxi, tiocarboxi, carbonilo, tiocarbonilo, urea, tiourea, carbamato, oxima, éter o tioéter y en los que la cadena alquilo puede llevar adicionalmente de 1 a 4 sustituyentes, que son idénticos o diferentes y que se seleccionan del grupo que consiste notablemente en halógeno, hidroxi, trifluorometilo o carboxi; U, que puede unirse mediante un enlace sencillo o múltiple a Q, Y_1, Y_2 o A, es una función amina, amida, tioamida, sulfonilo, sulfonamida, carboxi, tiocarboxi, carbonilo, urea, tiourea,

carbamato, éter, tioéter, tiocarbonilo, sulfonato, oxima, oxiamina, alquilamina (NR), alcoxiimina (C-N-OR) o alcoxiiminocarbonilo (C(O)-C-NOR) representando R un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo C_1-C_6, que es lineal, ramificado o cíclico, que contiene si es necesario una o más funciones amina, amida, tioamida, sulfonilo, sulfonamida, carboxi, tiocarboxi, carbonilo, tiocarbonilo, éter o tioéter; R_6 y R_7 son sustituyentes que son idénticos o diferentes, siendo capaces si es necesario de formar, juntos, una estructura cíclica y representar un átomo de hidrógeno o un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, heterociclo, arilo o heteroarilo, o un sustituyente alquilo, alcoxi o alquilamina, los dichos grupos alquilo comprendiendo 1 a 6 átomos de carbono, que están saturados o insaturados, son lineales, ramificados o cíclicos, que contienen si es necesario una o más funciones amina, amida, tioamida, sulfonilo, sulfonamida, carboxi, tiocarboxi, carbonilo, tiocarbonilo, éter o tioéter y siendo capaces de llevar 1 a 4 sustituyentes, que son idénticos o diferentes, y que se seleccionan notablemente de halógeno, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carbonilo, amina o nitro; n y n' son, independientemente entre sí, 0, 1, 2 o 3; y p' y p'' son, independientemente entre sí, 0 o 1.

Diversas realizaciones de la presente invención se presentan en lo sucesivo en el presente documento:

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



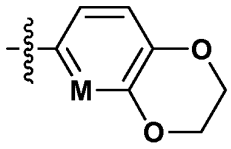
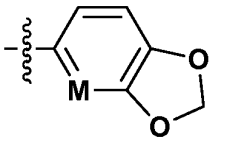
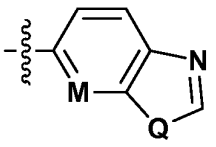
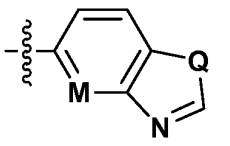
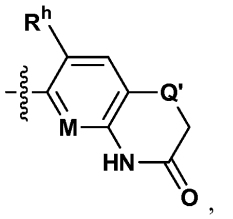
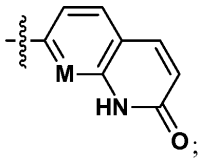
(I_N)

en la que

R^1 representa hidrógeno, alcoxi, halógeno o ciano (preferentemente alcoxi);
uno o dos (preferentemente dos) de **U**, **V**, **W** y **X** (preferentemente de **U**, **W** y **X**) representa o representan N y los restantes cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a;
R^a representa hidrógeno o halógeno;
R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);
A representa N;

- **B** representa N; **D** representa un enlace; **E** representa CH_2 o *-$COCH_2$- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B; **R^2, R^3, R^4** y **R^5** cada uno representa H; y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa C(OH), **D** representa un enlace, **E** representa CH_2, **R^2, R^3, R^4** y **R^5** cada uno representa H, y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa CH, **D** representa NR^b, **E** representa CH_2, **R^2**, **R^3**, **R^4** y **R^5** cada uno representa H, **R^b** representa H o alquilo (C_1-C_4), y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa CH, **D** representa NH, **E** representa CH_2, **R^2**, **R^3**, **R^4** y **R^5** cada uno representa H, **m** representa el número entero 2 y **n** representa el número entero 0;

G representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en la posición 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -$NR^{N1}R^{N2}$; o
G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo; o
G representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o
G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

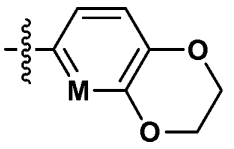
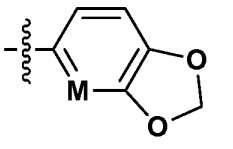
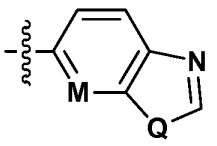
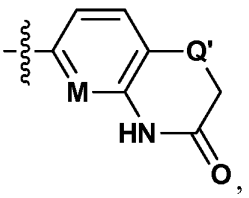





y


en los que
R^h representa hidrógeno o flúor;
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S; y
R^{N1} y **R^{N2}** representan de manera independiente alquilo (C_1-C_4), o en conjunto con el nitrógeno que los lleva forman un anillo pirrolidina.

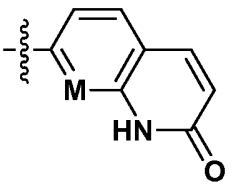
2) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos antibióticos novedosos de fórmula (IN) de acuerdo con la realización 1), en la que
R^6 representa hidrógeno;

- **B** representa N; **D** representa un enlace; **E** representa CH_2 o *-$COCH_2$- en donde el asterisco indica el enlace que está unido a B; **R^2, R^3, R^4** y **R^5** cada uno representa H; y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa C(OH), **D** representa un enlace, **E** representa CH_2, **R^2, R^3, R^4** y **R^5** cada uno representa H, y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa CH, **D** representa NR^b, **E** representa CH_2, **R^2, R^3, R^4** y **R^5** cada uno representa H, **R^b** representa H o alquilo (C_1-C_4), y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa CH, **D** representa NH, **E** representa CH_2, **R^2, R^3, R^4** y **R^5** cada uno representa H, **m** representa el número entero 2, y **n** representa el número entero 0; y

G representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -$NR^{N1}R^{N2}$ (preferentemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y halógeno); o
G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo; o
G representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o
G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

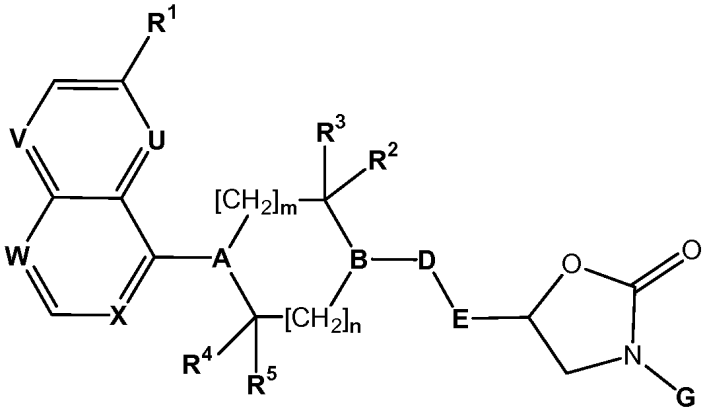
y



en los que
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

3) Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos antibióticos novedosos de fórmula

(IN) de acuerdo con la realización 1), que también son compuestos de fórmula (I_{N-P1})



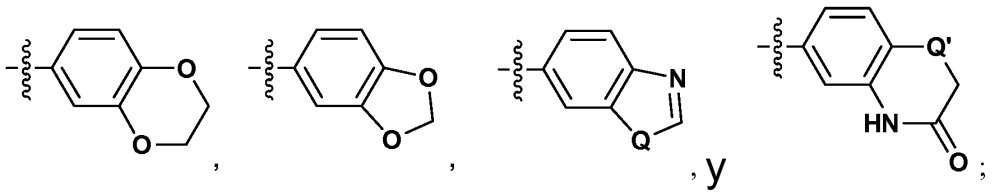
(I_{N-P1})

en la que

R^1 representa alcoxi, halógeno o ciano (preferentemente alcoxi); uno o dos (preferentemente dos) de **U**, **V**, **W** y **X** (preferentemente de **U**, **W** y **X**) representa o representan N y los restantes cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a;
R^a representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno); A representa N;

- **B** representa N, **D** representa un enlace, **E** representa CH_2, **R^2**, **R^3**, **R^4** y **R^5** cada uno representa H, y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa C(OH), **D** representa un enlace, **E** representa CH_2, **R^2**, **R^3**, **R^4** y **R^5** cada uno representa H, y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o

G representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y $-NR^{N1}R^{N2}$ (preferentemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y halógeno); o
G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en (C_1-C_4)alquilo y fluoroalquilo; o
G representa un grupo seleccionado del grup9o que consiste en:

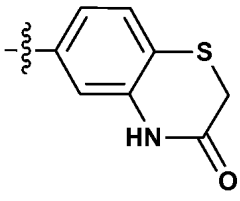


en el que

Q y **Q'** representan de manera independiente O o S; y
R^{N1} y **R^{N2}** representan de manera independiente alquilo (C_1-C_4), o junto con el nitrógeno que los lleva forman un anillo pirrolidina.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y se destinan a aplicarse de manera uniforme a través de la memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que otra definición expresamente presentada establezca una definición más amplia o más restrictiva.

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



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

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo; especialmente a flúor, cloro o bromo; preferentemente a flúor o cloro. En otra realización, el término halógeno como se usa para los sustituyentes R^a y R^1 se refiere preferentemente a flúor.

El término “alquilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término “alquilo (C_x-C_y)” (x e y cada uno siendo un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilp, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo, etil *n*-propilo e *iso*-propilo. Son más preferidos etilo y metilo.

La frase “alquilo (C_2-C_4) que está mono- o di-sustituido con hidroxi” significa un grupo alquilo (C_2-C_4) como se define anteriormente, en el que uno o dos átomos de hidrógeno se han reemplazados por hidroxi. Los ejemplos de tales grupos son 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1,3-dihidroxi-propan-2-ilo y 2,3-dihidroxipropan-1-ilo. Se prefiere 2-hidroxietilo.

El término “alcoxi”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se define anteriormente. El término “alcoxi (C_x-C_y)” (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren etoxi y metoxi. El más preferido es metoxi.

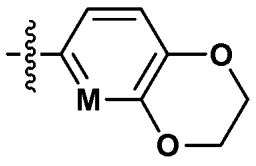
El término “fluoroalquilo” se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene uno a tres átomos de carbono en los que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. El término “fluoroalquilo (C_x-C_y)” (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se define anteriormente conteniendo de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C_1-C_3) contiene de uno a tres átomos de carbono en los que uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefiere trifluorometilo.

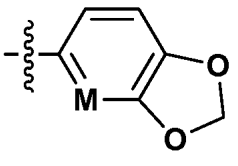
El término “fluoroalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente que contiene uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. El término “fluoroalcoxi (C_x-C_y)” (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se define anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi (C_1-C_3) contiene de uno a tres átomos de carbono en los que uno a siete átomos de carbono se han reemplazado por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren los grupos fluoroalcoxi (C_1) tales como trifluorometoxi y difluorometoxi. El más preferido es trifluorometoxi.

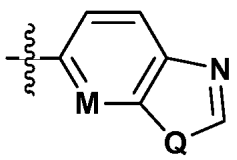
Los ejemplos de **G** representan “fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4”, en los que los sustituyentes son como se define para la fórmula (I) y/o la fórmula (IN), se seleccionan del grupo que consiste en fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-bromo-3-fluoro-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-metil-3-trifluorometil-fenilo, 4-(difluorometoxi)-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-n-propil-fenilo, 4-etil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, 3-bromo-4-metil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo y 3-fluoro-4-metil-fenilo. Además de los grupos anteriores, un ejemplo adicional es 3-fluoro-fenilo. Los grupos preferidos están mono-sustituidos en las posiciones 3 o 4, o di-sustituidos en las posiciones 3 y 4, en los que los sustituyentes son como se define para la fórmula (I) y/o para la fórmula (IN). Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y halógeno.

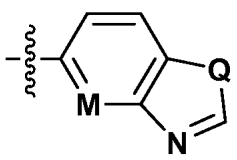
Los ejemplos de **G** que representan “piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo" son 3-metil-piridin-6-ilo y 3-trifluorometil-piridin-6-ilo.

Los ejemplos de **G** que representan “un grupo seleccionado de entre el conjunto que consiste en:

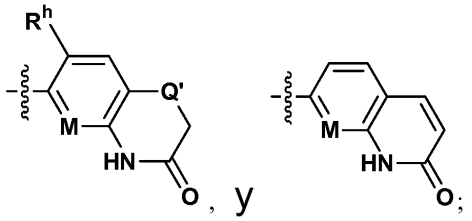


,


,


,


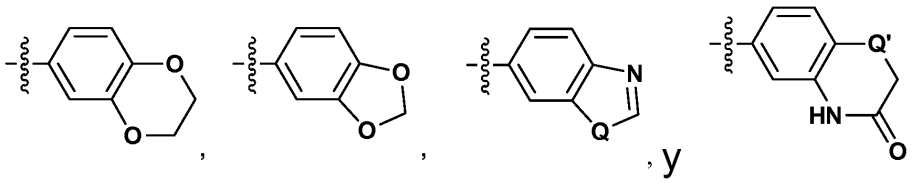
.



en los que

R^h representa hidrógeno o flúor;
M representa CH o N; y Q y Q' representan de manera independiente O o S", como se usa para la fórmula (I) y/o para la fórmula (IN), son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo y benzooxazol-6-ilo. En otra realización, los ejemplos son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo, benzotiazol-6-ilo y benzooxazol-6-ilo. En otra realización, los ejemplos son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo y benzotiazol-6-ilo. Son preferidos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo y 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo. Aún en otra realización, son preferidos 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, y 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo.

Son ejemplos adicionales de tales grupos los siguientes grupos [como se emplea para el sustituyente G en la fórmula (I_{N-P1})] en los que
G representa "un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



en los que **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S".

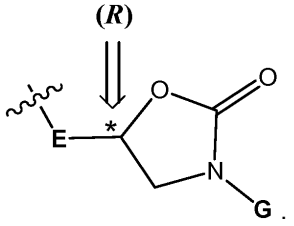
Los ejemplos preferidos de tales grupos son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, benzotiazol-6-ilo y benzooxazol-6-ilo. Son más preferidos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo,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

Un ejemplo de **R^2** que representa alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo es etoxi-carbonilo.

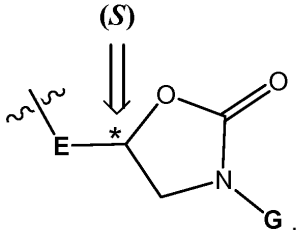
Los ejemplos de grupos -$NR^{N1}R^{N2}$ son dimetilamino y pirrolidin-1-ilo.

A continuación, se describen realizaciones adicionales de la invención:

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



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



6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 4) o 5), en la que uno de **U, V, W** y **X** (preferentemente uno de **U**, **V** y **W** y principalmente **W**) representa N y el restante cada uno representa CH o, en el caso de X, representa CR^a; $\mathbf{R^1}$ representa hidrógeno, alcoxi, halógeno o ciano (principalmente hidrógeno o alcoxi); y $\mathbf{R^6}$ representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 (especialmente metilo).

7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 6), en la que $\mathbf{R^6}$ representa hidrógeno.

8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que $\mathbf{R^1}$ representa alcoxi (especialmente metoxi).

9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que dos de **U**, **W**, y **X** (preferentemente **U** y **W** o **W** y **X**) representan N y los restantes y **V** representa cada uno CH, o, en el caso de X, representa CR^a; en la que $\mathbf{R^a}$ representa hidrógeno o flúor.

10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que **U** y **W** cada uno representa N; **V** representa CH y X representa CR^a; en la que $\mathbf{R^a}$ representa hidrógeno o flúor (especialmente flúor).

11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que **W y X** cada uno representa N; y **U** y **V** cada uno representa CH.

12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), 9) o 10) en la que $\mathbf{R^a}$ representa hidrógeno.

13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 12), en la que **A** representa N; y

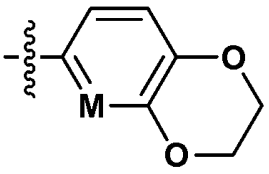
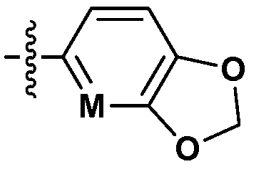
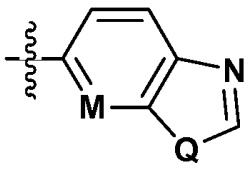
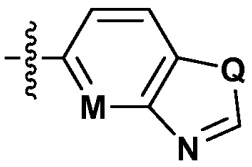
- **B** representa N; **D** representa un enlace; **E** representa CH_2 o *-$COCH_2$- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B; $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$ y $\mathbf{R^5}$ cada uno representa H; y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa C(OH), **D** representa un enlace, **E** representa CH_2, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$ y $\mathbf{R^5}$ cada uno representa H, y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa CH, **D** representa NR^b, **E** representa CH_2, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$ y $\mathbf{R^5}$ cada uno representa H, $\mathbf{R^b}$ representa H o (C_1-C_4)alquilo, y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1.

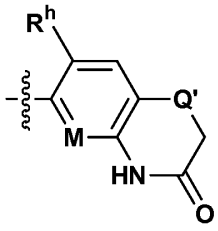
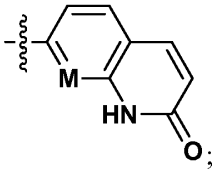
14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en la que **E** representa CH_2.

15 Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que **A** representa N y **B** representa N.

16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que **A** representa N y **B** representa CH o C(OH).

17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 16), en la que
G representa fenilo que está mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en la que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno; o
G representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o
G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

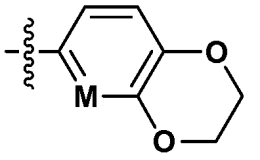
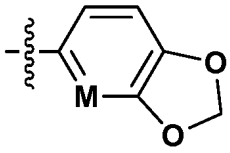
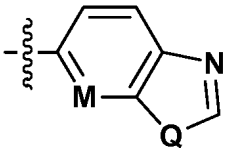
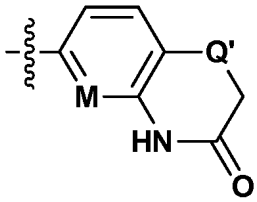
 ,  ,  ,  ,

 , y  ;

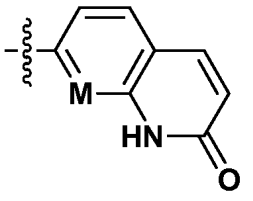
en los que

R^h representa hidrógeno o flúor;
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 17), en la que
G representa fenilo que está mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en la que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno; o
G representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o
G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

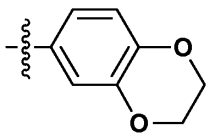
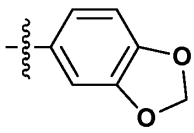
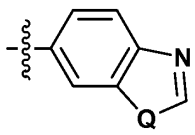
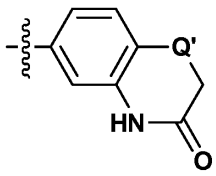
 ,  ,  ,  ,

y

 ;

en los que
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 18), en la que
G representa fenilo que está mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno; o
G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

 ,  ,  , y  ;

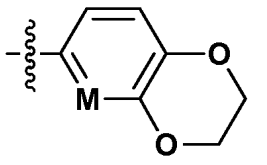
en los que **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

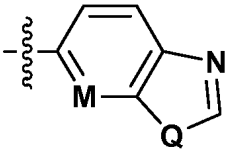
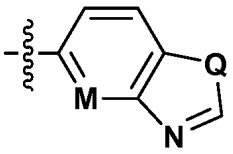
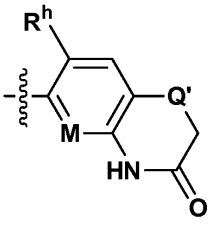
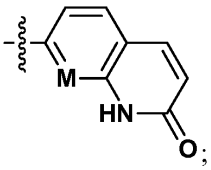
20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en la que **G** representa fenilo que está mono-sustituido en las posiciones 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en la que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno.

21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 20), en la que **G** representa fenilo que está mono-sustituido en la posición 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en la que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), fluoroalquilo, fluoroalcoxi y halógeno.

22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en la que **G** representa fenilo que está mono-sustituido en la posición 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en la que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_3) (especialmente metilo y etilo), metoxi, trifluorometilo, fluoroalcoxi (C_1) y halógeno.

23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 4) a 17), en la que
G representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o
G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

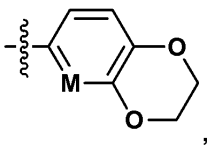
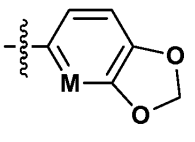
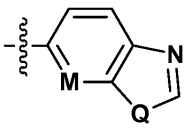
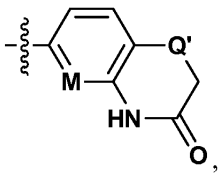

,

,

,

,

, y

;

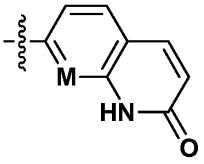
en los que

R^h representa hidrógeno o flúor;
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 4) a 18), en la que
G representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o
G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

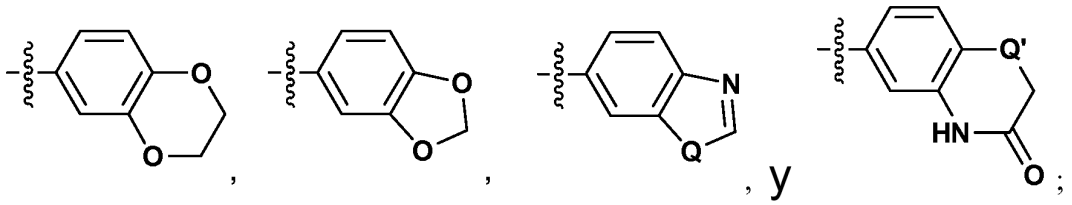

,

,

,

,

y


;

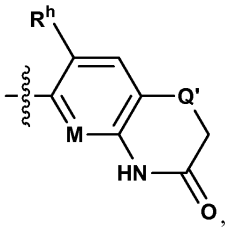
en los que
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), 23) o 24), en la que
G representa un grupo seleccionado de entre el conjunto que consiste en:



en los que **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S.

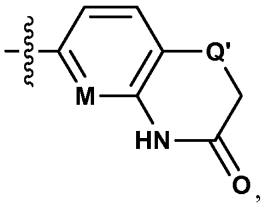
26) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 4) a 17) o 23) en la que **G** representa un anillo de benceno o piridina condensado de fórmula



en la que

R^h representa hidrógeno o flúor;
M representa CH o N; y **Q'** representa O o S.

27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 18), 23), 24) o 26) en la que **G** representa un anillo de benceno o piridina condensado de fórmula



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

28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 28), 23), 24), 26) o 27), en la que **M** representa CH.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) a 18), 23), 24), 26) o 27), en la que **M** representa N.

30) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19) o 23) a 29), en la que **Q'** representa S.

31) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19) o 23) a 29), en la que **Q'** representa O.

32) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 17), 23), 26), 28) o 30), en la que **R^h** representa hidrógeno.

33) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), 23) a 25) o 28), en la que **Q** representa S.

34) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 18), 23) o 24), en la que **G** representa 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-ilo.

35) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 4) a 27), 23) o 26), en la que **G** representa 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, o 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo.

36) La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la realización 1), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que los significados de los sustituyentes o grupos se reemplazan por el significado o significados dados para dichos sustituyentes o grupos en una cualquiera de las realizaciones 1) a 35);
para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana; o
a los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

37) Los compuestos preferidos de fórmula (IN) como se definen en la realización 1) se seleccionan de:

3-(2,3-dihidro-benzo[l,4]dioxin-6-il)-5-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-hidroxi-1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-hidroxi-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
6-{5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-fenil-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-l-ilmetil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-benzotiazol-6-il-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-{(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-benzonitrilo;
6-{(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(3-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-etil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3,4-dimetil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3,4-difluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-dimetilamino-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*S*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
6-{(*S*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
(*S*)-3-(3-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(5-metil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona;
5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona;
6-{(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-{(*R*)-5-[4-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-{(*R*)-5-[4-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(4-quinolin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona;

3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
6-{5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{2-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
(*R*)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-[(*R*)-5-({[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-il]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-{(*R*)-5-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-quinolin-4-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-{(*R*)-5-[4-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-{(*R*)-5-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-quinolin-4-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-((*S*)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
4-(4-{[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-piperidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo;
(*R*)-5-{[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona; y
(*R*)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona.

Los compuestos de fórmula (IN) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) puede contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (IN) y/o de fórmula (I_{N-P1}) pueden de esta manera estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de manera conocida por una persona experta en la materia.

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

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

Estos compuestos de acuerdo con la invención son particularmente activos contra bacterias y organismos similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y la quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionadas con infección con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionadas con infección con *Streptococcus pyogenes*, grupos C y G de estreptococos, *Corynebacterium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infecciones con *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y de los tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a los antibacterianos conocidos tales como, pero no limitados a, beta-lactamos, vancomicina, aminoglucósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones y abscesos no complicados de la piel y de los tejidos blandos, y fiebre puerperal relacionadas con infección con *Staphylococcus aureus,* estafilococos negativos a coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, los grupos C-F de estreptococos (estreptococos de colonia pequeña), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones agudas no complicadas del

tracto urinario relacionadas con infección con *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos negativos a la coagulasa, o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas de manera sexual relacionadas con infección con *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neiserria gonorrheae*; enfermedades de toxinas relacionadas con infección con *S. aureus* (intoxicación con alimentos y síndrome de choque tóxico), o estreptococos de grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con infección con *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección con *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección con *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacrocistitis relacionadas con infección con *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; enfermedad de complejo diseminado de *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con infección con *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonei*; gastroenteritis relacionada con infección con *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección con *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con infección con estreptococos viridans; tos persistente relacionada con infección con *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección con *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

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

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

La presente lista de patógenos ha de interpretarse simplemente como ejemplos y de ninguna manera como limitante.

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

Así como en humanos, las infecciones bacterianas también pueden tratarse usando un compuesto de fórmula (IN) y/o de fórmula ($I_{N\text{-}P1}$) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

La presente invención también se refiere a sales farmacológicamente aceptables y a composiciones y formulaciones de compuestos de fórmula (IN) y/o de fórmula ($I_{N\text{-}P1}$) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3).

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (IN) y/o de fórmula ($I_{N\text{-}P1}$) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) debe entenderse que se refiere también a las sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y oportuno.

La frase “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición básicas y/o ácidas orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Puede hacerse referencia a “Salt selection for basic drugs”, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

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

Como se menciona anteriormente, los agentes terapéuticamente útiles que contienen compuestos de fórmula (IN) y/o de fórmula ($I_{N\text{-}P1}$) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3), sus sales y formulaciones de los mismos también están comprendidos en el ámbito de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (IN) y/o de fórmula ($I_{N\text{-}P1}$) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral.

La producción de composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que será familiar para cualquier persona experta en la materia (véase por ejemplo Remington, The Science y Practice of Pharmacy, 21ª edición (2005), parte 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo los compuestos descritos de fórmula (IN) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículos sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, adyuvantes

farmacéuticos habituales.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (IN) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente.

Además, cualquier preferencia indicada por los compuestos de fórmula (IN) (ya sea por los compuestos en sí mismos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos o las sales de los mismos, usos de los compuestos o de las sales de los mismos, etc.) se aplica cambiando lo que haya que cambiar a los compuestos de fórmula (I_{N-P1}).

Además, los compuestos de fórmula (IN) y/o de fórmula (I_{N-P1}) de acuerdo con las realizaciones 1) y/o 3) también pueden emplearse para fines de limpieza, por ejemplo, para retirar microbios patógenos y bacterias de instrumentos quirúrgicos o para hacer aséptica una habitación o un área. Para tales fines, los compuestos de fórmula (IN) y/o de fórmula (I_{N-P1}) pueden estar contenido en una solución o en una formulación de pulverizado.

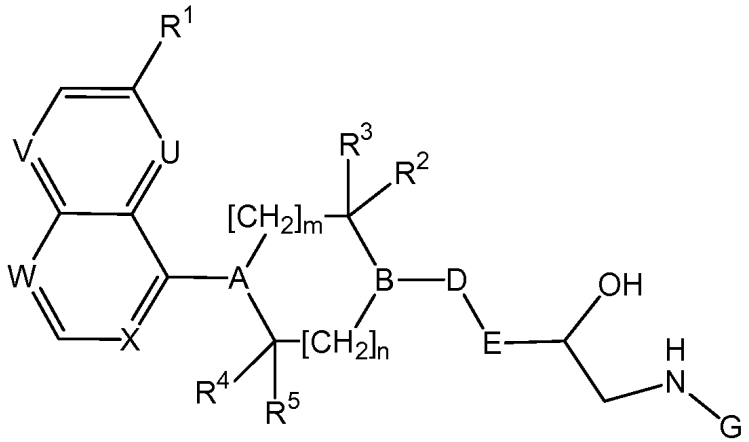
Salvo que se use con respecto a las temperaturas, el término “aproximadamente” ubicado antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “aproximadamente” ubicado antes de una temperatura “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 ºC hasta Y más 10 ºC, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 ºC hasta Y más 5 ºC. Además, la frase “temperatura ambiente” (ta) tal como se emplea en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)

Los compuestos de fórmula (IN) y/o de fórmula (I_{N-P1}), denominados colectivamente en lo sucesivo en el presente documento “compuestos de fórmula (I)”, pueden prepararse mediante los procedimientos presentados a continuación, mediante procedimientos presentados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares empleados, pero las condiciones pueden determinarse por una persona experimentada en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

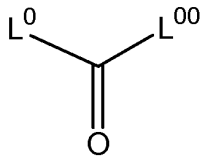
Las secciones a) hasta h) en lo sucesivo en el presente documento describen procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula (I). La preparación de intermedios elaborados y de bloques básicos de preparación se describe más adelante. Los procedimientos generales de síntesis empleados de manera repetida a través de los Esquema de reacción a continuación se hacen referencia a y se describen al final de esta sección. Si no se indica de otra manera, los grupos genéricos o enteros U, V, W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^a, R^b, R^h, A, B, D, E, G, m y n son como se define para la fórmula (I). Otras abreviaturas empleadas se definen en la sección experimental. En algunos casos los grupos genéricos R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^a, R^b, R^h, A, B, D o E podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los Esquema de reacción a continuación y por lo tanto requerirán el uso de grupos protectores (PG). 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). Para los fines del presente análisis, se asume que tales grupos protectores se encuentran en su lugar según sea necesario.

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



(II)

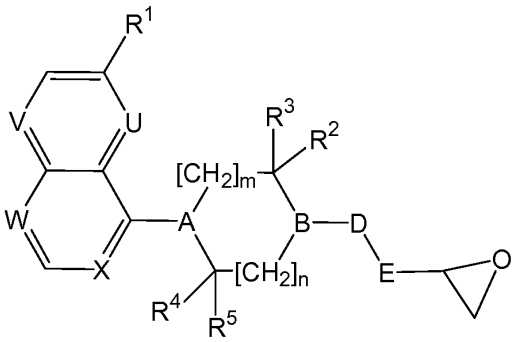
con un derivado ácido carbónico de fórmula (III)



(III)

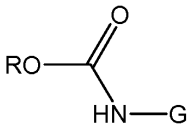
en la que L^0 y L^{00} ambos representa cloro, $OCCl_3$, imidazolilo o succinimidiloxilo, o L^0 representa cloro y L^{00} representa $OCCl_3$. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico seco tal como DCM o THF en presencia de una base orgánica tal como TEA o piridina y a un intervalo de temperatura entre -30 °C y +80 °C. En el caso en que haya una o dos funciones amino o alcohol libres en B o D, estos grupos funcionales se protegen [véase procedimiento general sintético 1 y 2] antes de la reacción y los grupos protectores se retiran después de la misma [véase procedimiento general sintético 3 y 10].

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



(IV)

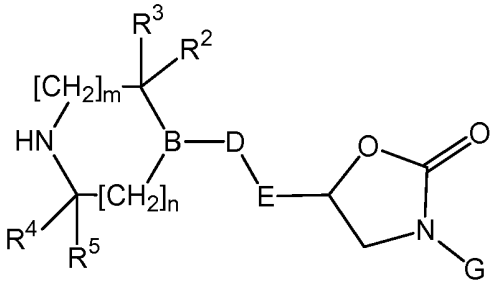
con el anión generado a partir de un compuesto fórmula (V),



(V)

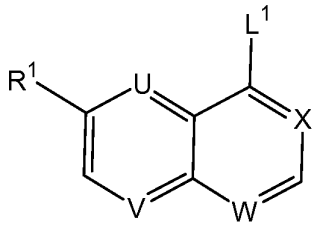
en la que R representa alquilo o bencilo, con una base tal como KHMDS. Esta reacción se lleva a cabo siguiendo el [procedimiento general sintético 4].

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



(VI)

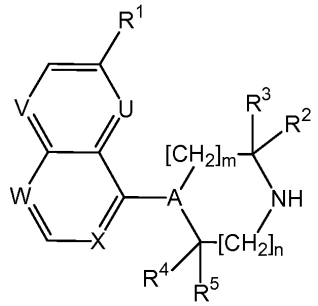
con un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

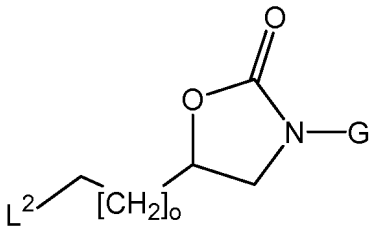
en la que L^1 representa cloro, bromo u OTf, en un disolvente tal como dioxano o EtOH entre aproximadamente +20 °C y aproximadamente +120 °C como se describe en el Procedimiento F en la sección experimental, o en presencia de un catalizador como se describe en el [procedimiento general sintético 5].

d) Los compuestos de fórmula (I) en los que B representa N, D representa un enlace y E representa CH_2 pueden obtenerse acoplando compuestos de fórmula (IX)



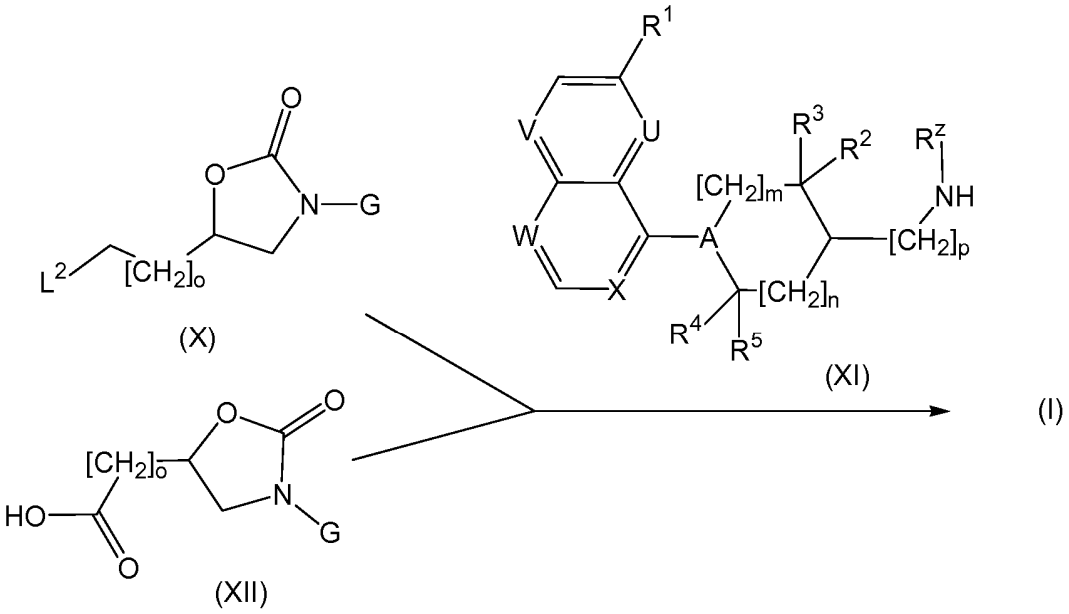
(IX)

con un compuesto de fórmula (X), en el que o representa el número entero 0 o 1 y L^2 representa O-Ms, O-Tf, O-Ts, cloro, bromo, yodo o hidroxi siguiendo los [procedimientos generales de síntesis 7 y/u 11].



(X)

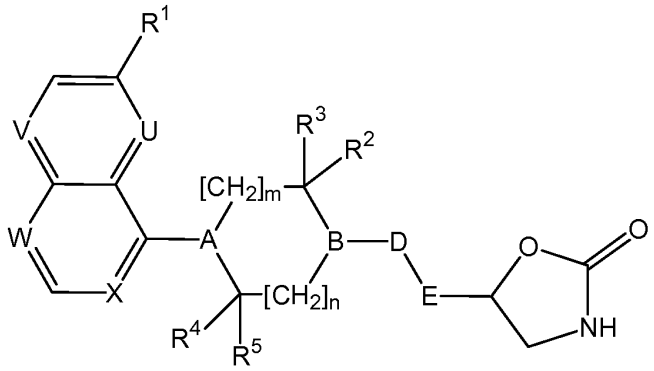
e) Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (I) en los que B representa CH, D representa NH o NR^b, en los que asteriscos indican el enlace que está unido a B, y E representa CH_2 pueden obtenerse mediante reacción con un compuesto de fórmula (XI), en el que p representa el número entero 0 o 1 y R^z representa hidrógeno o R^b, con un compuesto de fórmula (X), en el que L^2 es como anteriormente siguiendo los [procedimientos generales de síntesis 7 y/o 11], o con un ácido de fórmula (XII) en el que o representa el número entero 0 o 1 siguiendo el [procedimiento general sintético 8]. En el caso en que R^z represente hidrógeno, el átomo de nitrógeno puede además alquilarse posteriormente siguiendo el [procedimiento general sintético 11] o, preferentemente, usando procedimientos convencionales de aminación reductora.



Esquema 1

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

f) Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV_A)

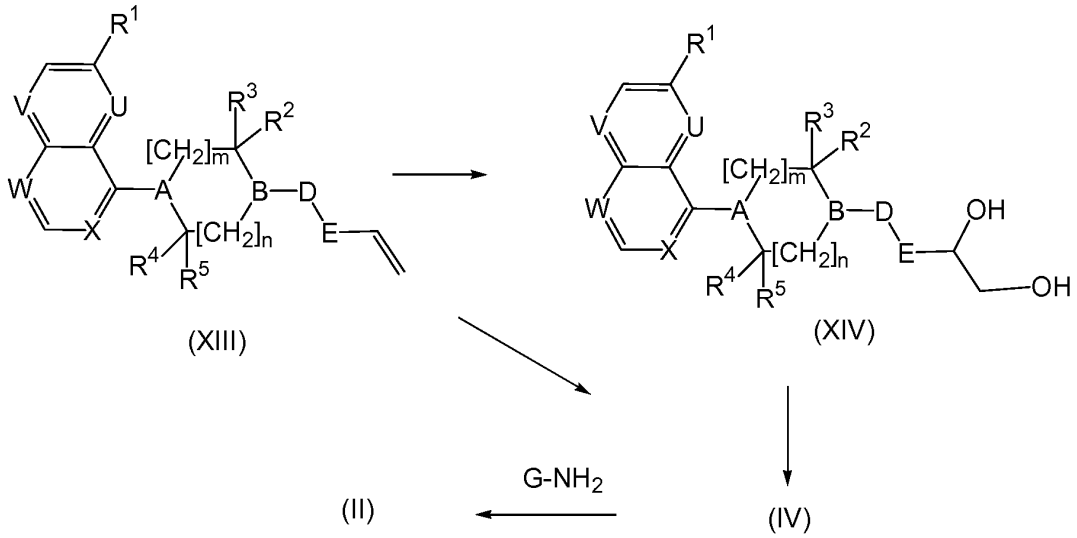


(IV_A)

con un compuesto de fórmula L^1-G, en el que L^1 representa OTf o halógeno tal como bromo o yodo. Esta reacción se realiza en condiciones descritas para la N-arilación catalizada por metal de 2-oxazolidinonas o amidas. En particular usando CuI y 1,1,1-tris(hidroximetil)etano en presencia de $CsCO_3$ (Org. Let. 2006, 8, 5609-5612), o $Pd(OAc)_2$ y DPEphos en presencia de K_3PO_4. En el caso en que G represente 2-piridinilo, la reacción se realiza en presencia de un NaH.

INTERMEDIOS ELABORADOS

Los compuestos de fórmulas (II) y (IV) pueden obtenerse como se describe en el esquema 3.



Esquema 3

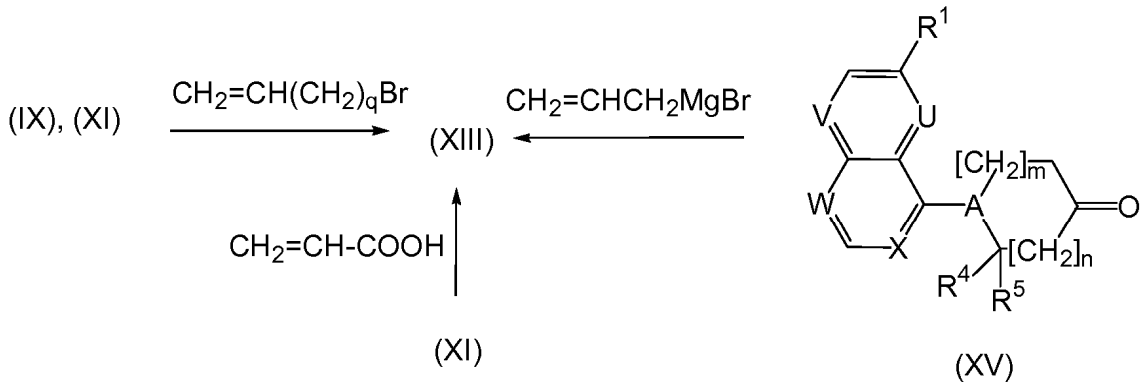
Los derivados vinilo de fórmula (XIII) se transforman en sus epóxidos correspondientes de fórmula (IV) bien a través de epoxidación directa del doble enlace terminal con un perácido tal como mCPBA o H_2O_2 en presencia de una base inorgánica tal como NaOH, $NaHCO_3$ o urea o bien a través de una cis-dihidroxilación con O_sO_4/NMO siguiendo el [procedimiento general sintético 9], o como se describe en Tetrahedron Lett. 1976, 23, 1973-76, seguido por una conversión en los epóxidos correspondientes después de mesilación o tosilación, y cierre del anillo en condiciones básicas tales como K_2CO_3 o NaOMe. En caso que se requieran epóxidos quirales, pueden obtenerse mediante resolución cinética hidrolítica (RCH) catalizada por un complejo quiral (salen)-Co(III) (por ejemplo, [(R,R)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiaminato(2-)]cobalto(III) de la mezcla racémica de los epóxidos como se describe en Jacobsen y col in J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1307-1315 y Science, 1997, 277, 936-938. Alternativamente, los epóxidos quirales también pueden obtenerse a partir de los derivados etilénicos de fórmula (XIII) bien a través de una epoxidación quiral Shi empleando una cetona quiral como se describe en Acc. Chem Res. 2004, 37, 488-496 o bien a través de una cis-dihidroxilación quiral empleando mezclas AD en presencia de metansulfonamida en una mezcla agua/2-metil-2-propanol como se describe en Chem. Rev. 1994, 94, 2483. El sentido de inducción se basa en el ligando contenido en la mezcla, bien un ligando basado en dihidroquinina en una mezcla AD α o bien un ligando basado en dihidroquinidina en una mezcla AD β [véase procedimiento general sintético 9]

En el caso particular en el que el grupo -D-E- representa -NH-CH_2-, el epóxido de fórmula (IV) también puede obtenerse haciendo reaccionar las aminas de fórmula (XI) con epiclorhidrina, u opcionalmente con uno de los dos enantiómeros de epiclorhidrina, seguido de la protección de la función amina con un grupo benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo siguiendo el [procedimiento general sintético 1], la formación del epóxido después de tratamiento básico y la retirada del grupo amino protector temporal siguiendo el [procedimiento general sintético 10].

Los epóxidos de fórmula (IV) se hacen reaccionar con las aminas de fórmula G-NH_2 proporcionando los compuestos de fórmula (II).

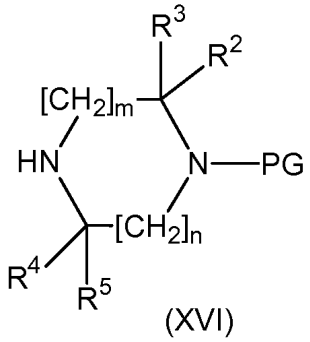
Los intermedios de fórmula (IV_A) se obtienen haciendo reaccionar los epóxidos de fórmula (IV) con azida sódica seguido de la hidrogenación sobre un catalizador metal noble tal como Pd en carbón y posterior transformación en sus carbamatos correspondientes con CbzCl o BOC_2O. El anillo oxazolidinona se forma por reacción posterior con NaH.

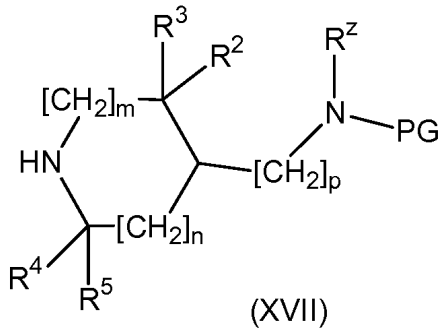
Los compuestos de fórmula (XIII) se obtienen como se muestra en el Esquema 4. Los compuestos de fórmula (XIII), en los que B representa N o CH se obtienen haciendo reaccionar aminas de fórmulas (IX) o (XI) con un halogenuro de alilo (q representa el número entero 1) siguiendo el [procedimiento general sintético 11]. Los compuestos de fórmula (XIII) en los que B representa C(OH), y R^2 y R^3 representan H se obtienen mediante la reacción de una cetona de fórmula (XV) con bromuro de alil magnesio siguiendo el [procedimiento general sintético 6].



Esquema 4

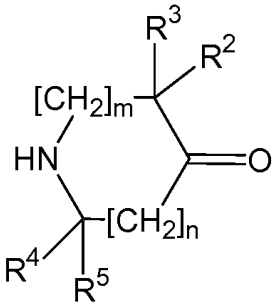
Los compuestos de fórmulas (IX) y (XI) se obtienen haciendo reaccionar derivados de fórmula (VII) en los que L^1 representa bromo u OTf con aminas de fórmula (XVI) o aminas de fórmula (XVII), en las que p representa el número entero 0 o 1, R^z representa hidrógeno o R^b; y PG representa un grupo nitrógeno protector tal como benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo,

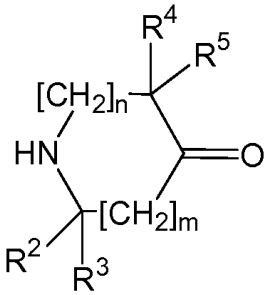

(XVI)


(XVII)

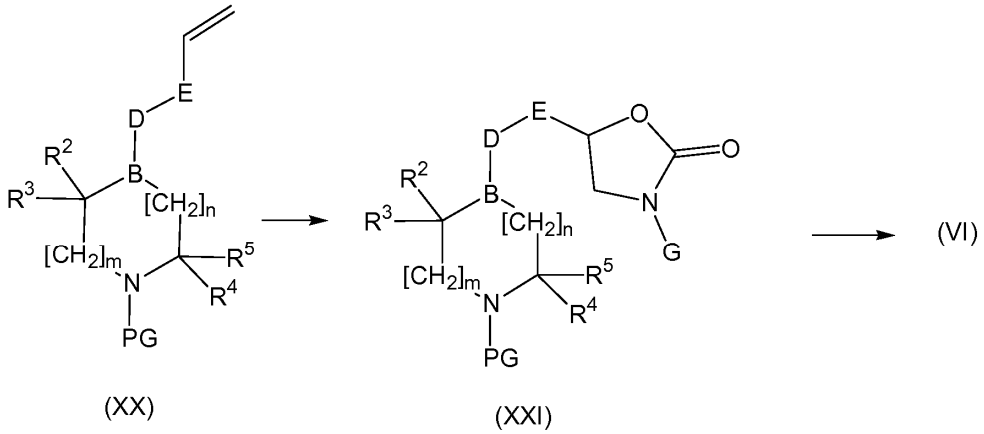
empleando la misma metodología que la descrita en c) seguida de la retirada de los grupos nitrógeno protectores siguiendo el [procedimiento general sintético 10].

Los compuestos de fórmula (XV) en los que A representa N se obtienen haciendo reaccionar derivados de fórmula (VII) en los que L^1 representa bromo u OTf con compuestos de fórmula (XVIII) empleando la misma metodología que la descrita en c). Los compuestos de fórmula (XI_A) se preparan de manera análoga.


(XVIII)


(XVIII')

Los compuestos de fórmula (VI) se obtienen como se describe en el Esquema 5.

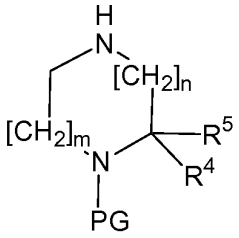


Esquema 5

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

BLOQUES BÁSICOS DE SÍNTESIS

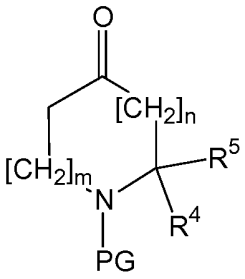
Los compuestos de fórmula (XX) en los que B representa N, D representa un enlace, E representa CH_2, y R^2 y R^3 representan H se preparan mediante la alquilación de los compuestos de fórmula (XXII)



(XXII)

en la que PG representa un grupo nitrógeno protector tal como benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, con bromuro de alilo siguiendo el [procedimiento general sintético 11].

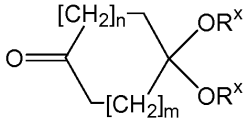
Los compuestos de fórmula (XX) en los que B representa C(OH), D representa un enlace, E representa CH_2, y R^2 y R^3 cada uno representa H se preparan mediante la alquilación de compuestos de fórmula (XXIII)



(XXIII)

en la que PG representa un grupo nitrógeno protector tal como benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, con CH_2=$CHCH_2MgBr$.

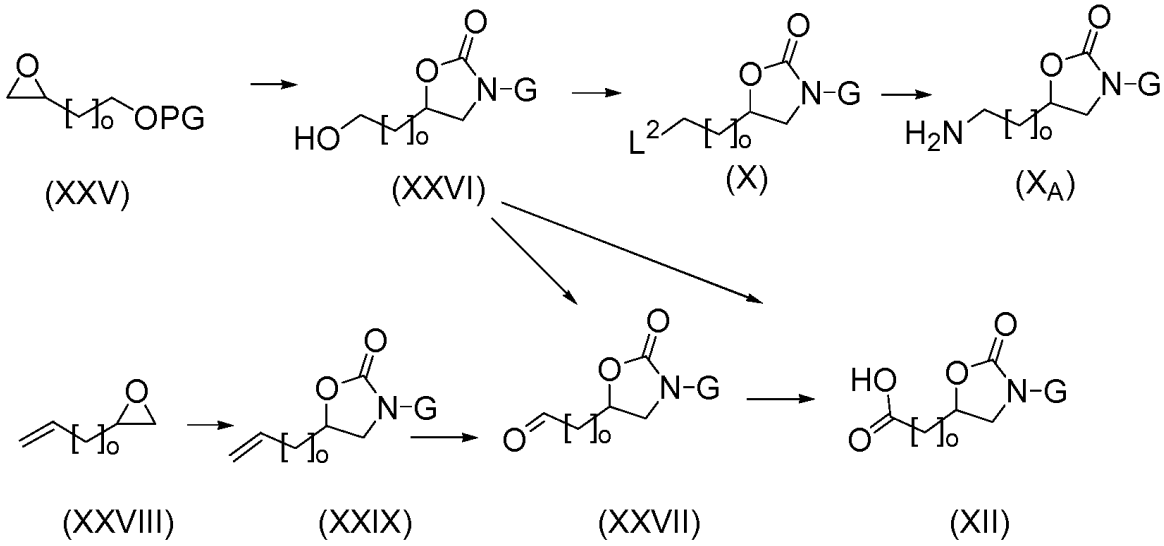
Los compuestos de fórmula (XXIV) en los que B representa N, D representa un enlace y E representa CH_2 se obtienen mediante alquilación de los compuestos de fórmula (XVIII') con bromuro de alilo. Los compuestos de fórmula (XXIV) en los que B representa C(OH), D representa un enlace, E representa CH_2, y R^2, R^3, R^4, R^5 representan hidrógeno se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XIX')



(XIX')

en los que ambos R^x representan alquilo o ambos R^x juntos forman un conector etan-1,2-diilo o un propan-1,3-diilo, con CH_2=$CHCH_2MgBr$, seguido de la desprotección del grupo cetal siguiendo el [procedimiento general sintético 12].

Los compuestos de fórmula (X) en los que o representa el número entero 0 o 1, L^2 representa O-Ms, O-Tf, O-Ts, cloro, bromo o yodo se obtienen a partir de los derivados alcohol correspondientes de fórmula (XXVI) siguiendo el [procedimiento general sintético 7], obteniéndose el último como se muestra en el Esquema 6. Los compuestos de fórmula (X) pueden a su vez transformarse en las aminas correspondientes de fórmula (X_A) a través de una reacción con azida sódica y posterior hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble. PG representa -C(O)R, en el que R representa alquilo, o un grupo sililo protector tal como *terc*-butildimetilsililo.



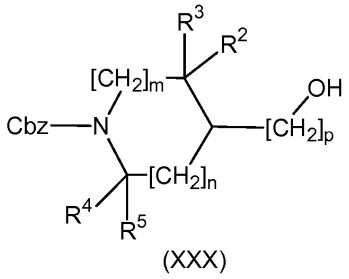
(XXV) (XXVI) (X) (X_A)

(XXVIII) (XXIX) (XXVII) (XII)

Esquema 6

Los derivados epóxido (XXV) conocidos, en los que PG representa -C(O)R y o representa el número entero 0, se hacen reaccionar con el anión del carbamato de fórmula (V) generado por la acción de una base fuerte tal como n-BuLi entre -80 °C y -30 °C, proporcionando los alcoholes de fórmula (XXVI). Alternativamente, los alcoholes de fórmula (XXVI) se obtienen, después de la desprotección final, mediante la reacción del derivado epóxido (XXV) conocido, en el que PG representa un grupo sililo protector y o representa el número entero 1, con compuestos de fórmula G-NH_2 de acuerdo con los procedimientos descritos en a) y el Esquema 3 anterior. Los ácidos de fórmula (XII) pueden obtenerse mediante la oxidación bien del alcohol correspondiente de fórmula (XXVI) o bien del aldehído de fórmula (XXVII) siguiendo el [procedimiento general sintético 13]. Los aldehídos de fórmula (XXVII) se obtienen a partir de los alquenos fórmula (XXIX) después de una cis-dihidroxilación en tándem con OsO_4 y escisión peryódica, o, alternativamente, a partir del alcohol correspondiente de fórmula (XXVIII) siguiendo el [procedimiento general sintético 14]. Los alquenos de fórmula (XXIX) se obtienen a partir de los epóxidos conocidos de fórmula (XXVIII) después de la apertura del anillo con las aminas de fórmula G-NH_2, seguido de la formación de oxazolidinona tal como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula (XVI) en los que m y n representan el número entero 1, R^2, R^3, R^4 y R^5 representan H y PG representa benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (XVII) en los que m y n representa el número entero 0, p representa el número entero 1, R^2, R^3, R^4 y R^5 representan H y PG representa *terc*-butoxicarbonilo están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (XVII) en los que R^z representa alquilo (C_1-C_4) se obtienen a partir de los alcoholes conocidos de fórmula (XXX) en los que m, n y p representan de manera independiente el número entero 1 o 0 mediante transformación del alcohol en la amina correspondiente mediante reacción con la amina de fórmula R^z-NH_2 en la que R^z representa alquilo (C_1-C_4), siguiendo el [procedimiento general sintético 7], protección de la función amina con un grupo BOC siguiendo el [procedimiento general sintético 1] y retirada del grupo Cbz protector siguiendo el [procedimiento general sintético 10].



(XXX)

Los compuestos de fórmula (XVIII) en los que m y n representan el número entero 1 y R^2, R^3, R^4 y R^5 representan H están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (XIX) y (XIX') en los que m y n representa el número entero 1, y ambos R^a juntos forman un conector etan-1,2-diilo están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (XXII) en los que m y n representan el número entero 1, R^4 y R^5 representan H y PG representa benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (XXIII) en los que m y n representan el número entero 1, R^4 y R^5 representan H y PG representa benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo están disponibles en el mercado.

Los carbamatos de fórmula (V) se preparan a partir de las aminas G-NH_2 disponibles en el mercado siguiendo el [procedimiento general sintético 1].

La quinolina requerida, [1,5]-naftiridina, derivados de fórmula (VII) quinazolina y quinoxalina en los que L^1 representa OTf se preparan a partir de los derivados de fórmula (VII) correspondientes en los que L^1 representa OH siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en los documentos WO 2000/40554, WO 2002/008224 y WO 2004/002490.

La quinolina requerida, [1,5]-naftiridina, derivados de fórmula (VII) quinazolina y quinoxalina en los que L^1 representa Br están disponibles en el mercado o bien se preparan siguiendo procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos en los que L^1 = Br, W = N y X = V = U= CH se preparan de acuerdo con el documento WO 2003/087098, los compuestos en los que L^1 = Br, W = V = N y X = U = CH se preparan de acuerdo con el documento WO 2006/032466, los compuestos en los que L^1 = Br, X = N y U = V= W = CH o en los que L^1 = Cl, W = N y X = V= U= CH se preparan de acuerdo con el documento WO 2004/089947 y los compuestos en los que L^1 = Cl, V = N y X = W = U = CH se preparan de acuerdo con el documento WO 2005/019215. Los compuestos de fórmula (VII) en los que L^1 = OH se hacen reaccionar con PBr_3 en DMF a 40 °C y proporcionan derivados de fórmula (VII) en los que L^1 = Br.

Los derivados de fórmula (VII) en los que L^1 representa Li pueden prepararse a partir de los derivados correspondientes de fórmula (VII) en los que L^1 representa Br después de reacción con *n*-BuLi entre -80 °C y -30 °C en un disolvente tal como THF o éter.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Procedimiento general sintético 1: protección de amina

Las aminas se protegen como carbamatos tales como Alloc, Cbz, BOC o FMOC. Se obtienen haciendo reaccionar la amina con cloroformiato de alilo o bencilo, di-carbonato de di terc-butilo o FMOC-Cl en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También pueden protegerse como derivados N-bencilo mediante reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato sódico o TEA. De manera alternativa, los derivados N-bencilo pueden obtenerse a través de aminación reductora en presencia de benzaldehído y de un reactivo borohidruro tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$ en un disolvente tal como MeOH, DCE o THF. Las estrategias adicionales para introducir otros grupos amina protectores se han descrito en Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento general sintético 2: protección de alcoholes

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

Procedimiento general sintético 3: desprotección de hidroxi

Los grupos éter de sililo se retiran empleando bien fuentes de aniones fluoruro tales como fluoruro de tetrabutil amonio en THF entre 0 °C y +40 °C o HF en MeCN entre 0 °C y +40 °C o bien usando condiciones ácidas tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH. Los procedimientos adicionales para retirar los grupos TBDMS y

TBDPS se dan en Protecting Groups in Organic Synthesis 3ª edición; 1999, 133-139 y 142-143 respectivamente; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). Los procedimientos adicionales para retirar los grupos alcohol protectores se describen en Protecting Groups in Organic Synthesis 3ª edición; 1999, 23-147; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento general sintético 4: oxazolidinonas a través de ésteres de glicidilo

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

Procedimiento general sintético 5: aminación de Buchwald Hartwig

El haluro aromático o el triflato se hacen reaccionar con la amina correspondiente en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II), en presencia de un ligando tal como DPEphos y en presencia de una base tal como K_3PO_4, entre +20 °C y +100 °C, como se describe en J. Org. Chem. 2007, *72*, 2232-2235.

En la variante de Goldberg, la reacción se lleva a cabo entre un haluro aromático o triflato y un lactamo en presencia de CuI, una base inorgánica tal como K_2CO_3 o K_3PO_4 entre +40 °C y +110 °C, como se describe en Tetrahedron Letters 2006, 47, 1181-86.

Procedimiento general sintético 6: adición de reactivos órgano-metálicos a cetonas

Los reactivos de Grignard se preparan mediante la reacción del haluro en un disolvente aprótico seco tal como THF o éter con magnesio. La reacción se inicia mediante la adición de una traza de I_2. Los reactivos de litio se preparan haciendo reaccionar el haluro en un disolvente aprótico seco tal como THF o éter con un reactivo de butil-litio. El reactivo órgano metálico se hace reaccionar con la cetona correspondiente entre -80 °C y +60 °C en un disolvente aprótico seco tal como THF o éter.

Procedimiento general sintético 7: sustitución

El alcohol se hace reaccionar con Ms-Cl, Tf-Cl o Ts-Cl en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como piridina, THF o DCM entre -30 °C y +50 °C. En el caso de trifluorometansulfonato o metansulfonato, Tf_2O o Ms_2O también pueden emplearse. Estos sulfonatos pueden hacerse reaccionar con yoduro sódico en acetona o DMF entre +40 °C y +120 °C proporcionando los derivados yodo correspondientes. Una vez activados (ya sea como un sulfonato o un derivado yodo), el alcohol reacciona con una amina tal como se describe en [procedimiento general sintético 11].

Procedimiento general sintético 8: acoplamiento de amida

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

Procedimiento general sintético 9: cis-dihidroxilación

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

Procedimiento general sintético 10: desprotección amino

Los carbamatos de bencilo se desprotegen mediante 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 orgánico tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente tal como DCM. Los procedimientos adicionales para retirar grupos amina protectores se han descrito en Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimiento general sintético 11: alquilación

El derivado amina se hace reaccionar con un compuesto de fórmula alquil-L^2, en la que L^2 representa O-Ms, O-Tf, O-Ts, Cl, Br o I, un compuesto de fórmula (X) en la que L^2 representa O-Ms, O-Tf, O-Ts, Cl, Br o I, o un alil- o homoalil halogenuro en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 o una base orgánica tal como TEA en un disolvente tal como THF entre 0 °C y +80 °C. Pueden encontrarse detalles adicionales en Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichéster, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, (1999). Sección aminas p.779.

Procedimiento general sintético 12: desprotección de cetal

El cetal se convierte en su cetona correspondiente en condiciones ácidas tales como HCl acuoso diluido en MeOH, AcOH acuoso diluido o usando una resina ácida como Amberlita IR120H o DOWEX 50W8 en una mezcla agua-disolvente tal como MeOH/agua o THF/agua.

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

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

Los alcoholes pueden oxidarse directamente en sus ácidos correspondientes mediante una diversidad de procedimientos como se describe en *Compre*hensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichéster, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999. Sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados p,1646-1648. Entre ellos, se usan frecuentemente [bis(acetoxi)yodo]benceno en presencia de TEMPO, los reactivos de Jones (CrO_3/H_2SO_4), $NaIO_4$ en presencia de $RuCl_3$, $KMnO_4$ o piridina $H_2Cr_2O_7$.

Procedimiento general sintético 14: formación de aldehídos

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

Procedimiento general sintético 15: hidrólisis de éster en ácidos carboxílicos

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

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

Cuando los compuestos de fórmula (I), (I_{P1}), (I_{CE-P1}), (I_N) y/o de fórmula (I_{N-P1}) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por un experto en la materia: por ejemplo, mediante formación y separación de sales diastereoméricas mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 µm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 µm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 µm) o AD-H (5 µm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina como trietilamina, dietilamina) y eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

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

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas (como se emplean en el presente documento y en la descripción anterior):

AcOH	ácido acético
Mezcla AD α	1,4-*bis*(dihidroquinin)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 y $K_2OsO_4.2H_2O$
Mezcla AD β	1,4-*bis*(dihidroquinidin)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 y $K_2OsO_4.2H_2O$
alloc	aliloxicarbonil-
ac.	acuoso
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
BOC	*terc*-butoxicarbonil-
BOC_2O	*terc*-butil dicarbonato
n-BuLi	n-butil litio
Cbz	benciloxicarbonil-
CC	cromatografía en columna sobre SiO_2
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
d	día o días
DCM	diclorometano
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DPEphos	bis(2-difenilfosfinofenil)éter
DHQD	dihidroquinidina
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
eq.	equivalente o equivalentes
ESI	ionización por electropulverización
Et	etilo
éter	dietiléter
EtOH	etanol
Et_3SiH	trietilsilano
FMOC	9-fluorenilmetiloxicarbonil-
h	hora u horas
HATU	hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
hex	hexano
HOBT	hidroxibenzotriazol
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida potásica
KOtBu	*tert*. butóxido potásico
LiOtBu	tert. butóxido de litio
mCPBA	ácido *m*-cloroperbenzoico
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min	minutos
Ms	metansulfonil-
EM	espectroscopía de masas
Ms_2O	anhídrido de ácido metansulfónico
MS 3A	tamices moleculares (3 Å)
NaOMe	metilato sódico
NMO	*N*-óxido de *N*-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidona
OAc	acetato
org.	orgánico
PHAL	ftalazina
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	*terc*-butildimetilsilil-
TBDPS	*terc*-butildifenilsilil-
TBME	*terc*-butil-metil-éter
TEA	trietilamina
TEMPO	2,2,4,4-tetrametilpiperidina 1-oxilo

Tf	trifluorometansulfonil-
Tf_2O	anhídrido de ácido trifluorometansulfónico
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Ts	*p*-toluensulfonil-

Todas las temperaturas se dan en °C. Los compuestos se caracterizan mediante RMN ^{1}H (300 MHz) (Varian Oxford); o mediante RMN ^{1}H (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los desplazamientos químicos se presentan en ppm con respecto al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz. De manera alternativa los compuestos se caracterizan mediante CL-EM (Sciex API 2000 con una bomba binaria Agilent 1100 y DAD, empleando columnas basadas en RP-C18); mediante TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F_{254}); o mediante punto de fusión.

Los compuestos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice 60A. El NH_4OH que se emplea para CC es 25 % ac. Los racematos se separan en sus enantiómeros como se describe anteriormente. Las condiciones preferidas para HPLC quiral son: Columna ChiralPak AD (4,6 x 250 mm, 5 µm), usando una mezcla isocrática (por ejemplo, en una relación de 10/90) de eluyente A (EtOH, en presencia de dietilamina en una cantidad por ejemplo del 0,1 %) y eluyente B (hexano), a ta, a un caudal de por ejemplo, 0,8 ml/min.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento A: apertura del epóxido

Una solución del epóxido (1 mmol) y de la amina (1 mmol) en EtOH/H_2O (9:1, 1 ml) se calienta a 80 °C durante 12 h. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo se purifica mediante CC.

Procedimiento B: formación de oxazolidinona con CDI

Una solución del amino alcohol (1 mmol) y CDI (1-2 eq.) en THF (2 ml) se calienta a 50 °C hasta que la reacción se completa. La mezcla se reparte empleando EA (20 ml) y agua (20 ml), la fase orgánica se lava con salmuera (20 ml), se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra.

Procedimiento C: protección Cbz de las aminas

Una mezcla de amina (1 mmol), $NaHCO_3$ saturado acuoso (2 ml) y acetona (2 ml) se trata gota a gota con cloroformiato de bencilo (1,05 eq.). Después que cesa la evolución de CO_2, la mezcla se reparte entre EA y $NaHCO_3$ saturado acuoso, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a presión reducida.

Procedimiento D: formación de oxazolidinona

Una solución del derivado 1-cloro-2-hidroxi-propan-3-ilo (o clorhidrina) (0,5 mmol) y la amina Cbz-protegida (0,5 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento C) en DMF (2 ml) se trata con LiOtBu (0,68 ml de una solución 2,2 M en THF, 3 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa, se diluye con EA y se lava con agua. La fase orgánica se concentra. Se consigue la purificación mediante CC (EA/MeOH 9:1 + 1 % de NH_4OH).

Procedimiento E: desprotección BOC

La amina BOC protegida (1 mmol) se disuelve en DCM (5 ml) y se la trata con TFA (2 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se concentra al vacío y se dispone en DCM/NH_4OH acuoso. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra.

Procedimiento F: sustitución aromática nucleofílica

Una mezcla del haluro de arilo o del triflato de arilo (1 mmol), amina (1 mmol) y DIPEA (1,2 mmol) en NMP (4 ml) se calentó a 70-80 °C hasta que la reacción se completó. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC.

Procedimiento G: hidrogenación del grupo Cbz

Una suspensión del carbamato de bencilo (1 mmol) en MeOH (6 ml) se hidrogenó sobre 5 o 10 % de Pd/C (200 mg) durante 2 h. El catalizador se filtra y la torta de filtro se lava cuidadosamente con MeOH y DCM. El filtrado se concentra a presión reducida.

Procedimiento H: alquilación de las aminas con mesilatos

Una solución de la amina (1,8-2,3 mmol) y el mesilato (1 mmol) en DMSO seco se calienta a 70 °C hasta que la reacción se completa (2-5 d). Después de enfriamiento se añaden agua y EA y las fases se separan. La capa acuosa se extrae dos veces más con EA y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por CC. De manera alternativa la reacción también puede llevarse a cabo con 1 mmol de amina en presencia de 1,1 mmol de DIPEA.

Procedimiento I: alquilación de aminas con yoduros

Una solución de amina (1 mmol), yoduro (1 mmol) y DIPEA (1,1 mmol) en DMSO seco se calienta a 70 °C hasta que la reacción se completa (1-3 d). Después de enfriamiento se añaden agua y EA y las fases se separan. La capa acuosa se extrae dos veces más con EA y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x) y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por CC.

Procedimiento M: Metilación a través de aminación reductiva

A una solución de amina (1 mmol) en MeOH (20 ml) y de unas pocas gotas de DCE se añade una solución acuosa al 37 % de formaldehído (2 mmol). Después de 10 min, se añade $NaBH(OAc)_3$ (3 mmol) y se mantiene la agitación hasta que la reacción se completa. La mezcla se vierte en HCl 0,1 M para detener la reacción. La mezcla se hace alcalina mediante la adición de NH_4OH al 25 % y se extrae con EA (2 x). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. El residuo se purifica por CC.

PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS

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

ER1 i) terc-butil éster de ácido [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-carbámico

Una mezcla de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (495 mg, 2,07 mmol, preparada como en el documento WO 2006/032466) y *terc*-butil-[(acetidin-3-il)metil]carbamato (405 mg, 1,05 eq.) en pentanol (2 ml) se calienta a 80 °C durante toda la noche. La mayor parte del disolvente se retira al vacío a una temperatura elevada (50-60 °C). El residuo se tritura con éter para formar el intermedio deseado como sólido beis claro (300 mg, 42 %).
EM (ESI, m/z): 345,5 $[M+H^+]$.

ER1 ii) C-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-metilamina

A una solución del intermedio *ER1 i)* (290 mg, 0,842 mmol) en DCM (5 ml) se añaden Et_3SiH (0,294 ml, 2,2 eq.) y TFA (3 ml). La solución resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La solución se concentra a sequedad, luego se diluye con DCM y se alcaliniza con NH_4OH acuoso. La capa acuosa se extrae dos veces con 9:1 DCM/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran a sequedad para proporcionar el intermedio deseado como aceite amarillo (180 mg, 88 %).
EM (ESI, m/z): 245,1 $[M+H^+]$.

*ER1 iii) (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona*

Una solución de bencil éster de ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (3,0 g, 10,5 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento C en THF (60 ml) se enfría a -78 °C antes de la adición gota a gota de *n*-BuLi (5,1 ml de una solución 2,5 M en hex, 1,2 eq.). La mezcla se agita a -78 °C durante 1 h y luego se calienta a -15 °C. A esta temperatura se añade gota a gota *(R)*-glicidil butirato (1,98 g, 1,2 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añade Cs_2CO_3 (punta de una espátula) y la mezcla se calienta a 40 °C hasta la conversión completa. La mezcla se diluye con EA y se lava con solución saturada de NH_4Cl y agua. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. Mediante CC (hex/EA 2:1 a 1:1) se proporciona el intermedio deseado como sólido beis claro (1,09 g, 41 %).
RMN ^1H (DMSO d6) δ: 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 5,8, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 4,10-3,90 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H).

*ER1 iv) (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico*

Una solución del intermedio *ER1 iii)* (1 g, 4 mmol) en DCM (20 ml) se enfría a 0 °C. Se añaden DIPEA (0,62 g, 1,2 eq.) y Ms-Cl (0,502 g, 1,1 eq.) y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluye con DCM y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra para proporcionar el intermedio deseado (1,26 g, 97 %) como sólido incoloro, que se emplea en la etapa siguiente sin purificación adicional.
EM (ESI, m/z): 329,8 $[M+H^+]$.

ER1 v) (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-({[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilmetil]-amino}-metil)-oxazolidin-2-ona

Una solución del intermedio *ER1 iv)* (57 mg, 0,173 mmol) y del intermedio *ER1 ii)* (85 mg, 2 eq.) en DMSO seco (1,5 ml) se calienta a 70 °C durante 3 d. Después de enfriamiento a temperatura ambiente se añade agua y la mezcla se extrae con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran y el residuo se purifica por CC (DCM-MeOH-NH_4OH 1000:50:4) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (16 mg, 19 %). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8,33 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,85 (m, 1 H), 6,21 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 4,25 (s, 4 H), 4,14 (m, 2 H), 3,99 (m, 4 H), 3,81 (dd, *J* = 8,8, 7,0 Hz, 1 H), 2,98 (m, 5 H).
EM (ESI, m/z): 478,3 [$M+H^+$].

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

1 i) terc-*butil éster de ácido 4-hidroxi-4-oxiranilmetil-piperidin-1-carboxílico*

Una solución de terc-butil éster de ácido 4-alil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (3,1 g, 12,8 mmol, preparado de acuerdo con J. Comb. Chem. 2002, 4, 125) en DCM y tampón fosfato 0,3 M (pH 8, 150 ml) se trata con mCPBA (3,5 g, 1,1 eq, 70%) y la mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añaden 3,5 g adicionales de mCPBA. Después de un total de 24 h, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. Mediante CC (hex/EA 2:1 a 1:1 a EA) se proporciona el intermedio deseado como aceite incoloro (0,88 g, 26 %).
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 3,90-3,70 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,83 (dd, J = 4,1, 4,9 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 2,7, 4,9 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 3,8, 14,5 Hz, 1H), 1,80-1,40 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

1 ii) terc-*butil éster de ácido (RS)-4-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-2-hidroxi-propil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico*

De acuerdo con el procedimiento A a partir del intermedio *1 i)* (0,88 g, 3,4 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (517 mg, 3,4 mmol) el intermedio deseado se aísla después de CC (hex/EA 2:1 a 1:1) como aceite incoloro (1,12 g, 80 %)
EM (ESI, m/z): 408,9 [$M+H^+$].

1 iii) terc-*butil éster de ácido (RS)-4-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico*

Una solución del intermedio *1 ii)* (1,13 g, 3 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se trata con TEA (1,35 ml, 3 eq.) y una solución de trifosgeno (0,335 g, 0,3 eq.) en DCM (5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se reparte empleando DCM y solución saturada acuoso de $NaHCO_3$, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. Mediante CC (hex/EA 2:1) se proporciona el intermedio deseado (0,42 g, 30 %) como espuma incolora.
EM (ESI, m/z): 434,9 [$M+H^+$].

1 iv) (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento E y a partir del intermedio 1 iii) (0,422 g, 0,97 mmol) el intermedio deseado se aísla como espuma beis claro (0,24 g, 75 %).
EM (ESI, m/z): 334,8 [$M+H^+$].

1 v) (RS)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-hidroxi-1-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-oxazolidin-2-ona

Una mezcla del intermedio *1 iv)* (0,12 g, 0,35 mmol) y 4-cloro-6-metoxi-quinazolina (0,07 g, 0,35 mmol) y DIPEA (0,123 ml, 2 eq.) en *i*-PrOH/DMA (1:1, 3 ml) se calienta en un frasco cerrado durante 2 h a 100 °C. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. Mediante CC (DCM/MeOH 19:1) se proporciona el compuesto del título (0,07 g, 40 %) como espuma beis claro.
RMN ^1H (DMSO d6) δ: 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,0-4,8 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,30-4,05 (m, 5H), 4,00-3,90 (m, 5H), 3,80-3,60 (m, 1H), 3,6-3,40 (m, 2H), 2,20-1,60 (m, 6H).
EM (ESI, m/z): 492,6 [$M+H^+$].

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

El compuesto del título se obtiene a partir del intermedio *1 iv)* (0,12 g, 0,35 mmol) y 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (0,07 g, 1 eq.) y siguiendo el procedimiento del ejemplo 4 etapa *v)* como espuma beis claro (30 mg, 17 %).

EM (ESI, m/z): 492,6 [M+H$^+$].

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

3 i) 6-metoxi-4-piperazin-1-il-quinazolina

Se añade piperazina (1,1 g, 12,8 mmol) a una solución de 4-cloro-6-metoxi-quinazolina (0,5 g, 2,6 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se reparte empleando cloroformo y amonio acuoso. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. La purificación mediante CC (DCM/MeOH 19:1 + 0,5 % de NH_4OH) provee el intermedio deseado (0,57 g, 91 %) como aceite amarillo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,73 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H).
EM (ESI, m/z): 245,0 [M+H$^+$].

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

Una solución del intermedio *3 i)* (0,57 g, 2,3 mmol) en DCM (10 ml) se trata con TEA (0,32 ml, 1 eq.) y epiclorhidrina (0,18 ml, 1 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añade epiclorhidrina adicional (0,18 ml) y la mezcla se agita a 40 °C durante 24 h. La mezcla se reparte empleando DCM y NH_4OH acuoso, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. La purificación mediante CC (DCM/MeOH 19:1 + 0,5 % de NH_4OH) provee el intermedio deseado (0,4 g, 51 %) como aceite amarillo.
EM (ESI, m/z): 337,0 [M+H$^+$].

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

De acuerdo con el procedimiento A a partir del intermedio *3 ii)* (0,2 g, 0,59 mmol) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina (0,09 g, 0,59 mmol) se obtiene el intermedio deseado después de CC (DCM/MeOH 19:1 + 0,5 % de NH_4OH) como aceite marrón (0,1 g, 38 %).
EM (ESI, m/z): 451,9 [M+H$^+$].

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

De acuerdo con el procedimiento B a partir del intermedio *3 iii)* (0,1 g, 0,22 mmol) el compuesto del título se obtiene después de CC (DCM/MeOH 19:1 + 0,5 % de NH_4OH) como aceite marrón (0,09 g, 85 %).
EM (ESI, m/z): 477,8 [M+H$^+$].

Ejemplo 4: (*RS*)-6-{5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

4 i) (RS)-6-{2-hidroxi-3-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il]-propilamino}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Una solución del intermedio *3 ii)* (0,7 g, 2,08 mmol) y 6-amino-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (0,375 g, 2,08 mmol) y TEA (0,3 ml, 1 eq.) en EtOH (10 ml) se calienta a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se concentra y se reparte empleando cloroformo y amonio acuoso. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se cristaliza a partir de EA/éter para proporcionar el intermedio deseado (0,31 g, 31 %) como sólido marrón.
EM (ESI, m/z): 481,2 [M+H$^+$].

4 ii) (RS)-6-{5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Una solución del intermedio *4 i)* (0,31 g, 0,65 mmol) en piridina (5 ml) a 0 °C se trata con trifosgeno (0,19 g, 1 eq.). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluye con EA (30 ml) y se lava con agua (5 x 20 ml), se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. La purificación mediante CC (DCM/MeOH 19:1 + 0,5 % de NH_4OH) provee el compuesto del título como sólido marrón (0,019 g, 6 %).
EM (ESI, m/z): 506,6 [M+H$^+$].

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

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

Una solución de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina (4,78 g, 20 mmol, preparada como en el documento WO 2006/032466) y piperazina (8,6 g, 100 mmol) en 1-pentanol (20 ml) se calienta a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfría y el precipitado se retira mediante filtración. El filtrado se diluye con EA (100 ml) y se lava con agua (20 ml). La fase acuosa contiene algo de producto, que se extrae con DCM/MeOH 9:1 (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por CC (EA/MeOH 4:1 a MeOH) para proporcionar el intermedio deseado (4,7 g, 96 %) como aceite amarillo.
RMN ^{1}H (DMSO d6) δ: 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,40-3,60 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 4H).

EM (ESI, m/z): 245,2 [M+H$^+$].

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

A partir del intermedio *5 i)* (0,43 g, 1,76 mmol) y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 3, *etapa ii)* se aísla el intermedio deseado como aceite amarillo (0,24 g, 40 %).
EM (ESI, m/z): 336,8 [M+H$^+$].

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

En analogía al Ejemplo 3, *etapas iii)* y *iv)* el compuesto del título se obtiene a partir del intermedio *8 ii)* (0,24 g) como espuma incolora (0,14 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,54 (d, J = 5,1, 1H), 8,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,1-7,0 (m, 3H), 6,9-6,8 (m, 2H), 5,90-5,75 (m, 1H), 4,3-4,20 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,80-4,60 (m, 4H), 3,00-2,80 (m, 6H).
EM (ESI, m/z): 478,2 [M+H$^+$].

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

6 i) (R)-1-cloro-3-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

Una solución del intermedio *5 i)* (4,7 g, 19 mmol) en MeOH seco (100 ml) se trata con $MgSO_4$ (anhidro, 5 g) y *(R)*-epiclorhidrina (3,8 ml, 2,5 eq.). La mezcla se agita a 35 °C durante toda la noche, se filtra empleando Celite y se concentra al vacío. El residuo se dispone en DCM y se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El producto se purifica por CC (EA/MeOH 9:1 + 1 % de NH_4OH) para proporcionar 4,8 g (75 %) del intermedio deseado como aceite amarillento.
EM (ESI, m/z): 337,4 [M+H$^+$].

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

De acuerdo con el procedimiento D a partir del intermedio *6 i)* (0,17 g, 0,5 mmol) y bencil éster de ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (0,143 g, 0,5 mmol) el compuesto del título se obtiene como espuma incolora (0,13 g, 54 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,54 (d, J = 5,1, 1H), 8,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,1-7,0 (m, 3H), 6,9-6,8 (m, 2H), 5,90-5,75 (m, 1H), 4,3-4,20 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,80-4,60 (m, 4H), 3,00-2,80 (m, 6H).
EM (ESI, m/z): 478,2 [M+H$^+$].

Los siguientes ejemplos se preparan a partir del intermedio *8i)* empleando el isómero configuracional apropiado de epiclorhidrina y el bencil éster de ácido carbámico apropiado en analogía al Ejemplo 9:

Ejemplo	Nombre químico	Rendimiento	EM (ESI) [M+H$^+$]
7	*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona	24 %	503,9
8	*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona	51 %	503,9
9	*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-fenil-oxazolidin-2-ona	64 %	420,3
10	*(R)*-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	51 %	518,2
11	*(R)*-3-(3.4-dimetoxi-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	56 %	480,1
12	*(R)*-3-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	41 %	438,4
13	*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona	63 %	488,3
14	*(R)*-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	39 %	472,5
15	*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona	29 %	502,1
16	*(R)*-3-benzotiazol-6-il-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	27 %	477,2

(continuación)

Ejemplo	*Nombre químico*	Rendimiento	EM (ESI) [M+H+]
17	*(R)*-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	42 %	486,1
18	3-{*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-benzonitrilo	29 %	445,1
19	6-{*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1.4]tiazin-3-ona	11 %	507,2
20	*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-oxazolidin-2-ona	44 %	489,4
21	*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(3-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona	52 %	450,5
22	*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona	48 %	462,3
23	*(R)*-3-(4-etil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	60 %	448,1
24	*(R)*-3-(3.4-dimetil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	62 %	448,4
25	*(R)*-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	41 %	483,9
26	*(R)*-3-(3.4-difluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	43 %	456
27	*(R)*-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	60 %	452,2
28	*(R)*-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	48 %	514
29	*(R)*-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	52 %	514,2
30	*(R)*-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona	44 %	518,3
31	*(R)*-3-(3-dimetilamino-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	44 %	463,3
32	*(R)*-3-benzo[1.3]dioxol-5-il-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	53 %	464,3
33	*(R)*-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	58 %	452,2
34	*(S)*-3-(2.3-dihidro-benzo[1.4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	34 %	478,0
35	*(S)*-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	22 %	452,2
36	6-{(S)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1.4]tiazin-3-ona	11 %	507,1
37	(*S*)-3-(3-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1.5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona	25 %	438,3

Ejemplo 38: (*RS*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(5-metil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

38 i) bencil éster de ácido (RS)-oxiranilmetil-carbámico

Una solución de bencil éster de ácido alil-carbámico (9,6 g, 50 mmol) en DCM (250 ml) se trata con mCPBA (11,55 g, 50 mmol, 75 % de pureza) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El pH de la mezcla se ajusta

a 9 mediante la adición de NaOH acuoso 1 M. Las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se purifica por CC (hex/EA 2:1) para proporcionar el intermedio deseado (7,4 g, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 7,35 (m, 5 H), 5,11 (s, 2 H), 4,97 (s, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,78 (t, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 2,59 (dd, *J* = 4,4, 2,6 Hz, 1 H).

38 ii) bencil éster de ácido (RS)-{2-hidroxi-3-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-il]-propil}-carbámico

Una solución del intermedio *5 i)* (1,22 g, 5 mmol) y del intermedio *38 i)* (1,03 g, 5 mmol) en EtOH/H_2O (9:1, 30 ml) se calienta a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se concentra al vacío y se purifica mediante CC (EA/MeOH 9:1) para proporcionar el intermedio deseado (1,72 g, 76 % de rendimiento) como una espuma amarillenta.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,35 (m, 5 H), 7,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 5,25 (dd, *J* = 1,8, 0,6 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,88 (m, 1 H), 3,66 (m, 5 H), 3,18 (m, 1 H), 2,94 (m, 2 H), 2,70 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H).
EM (ESI, m/z): 452,3 [$M+H^+$].

38 iii) (RS)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona

Una solución del intermedio *38 ii)* (1,6 g, 3,5 mmol) en DMF (20 ml) se trata con dispersión de NaH (0,17 g, 1 eq., 50 %). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h, se diluye con agua y el pH se ajusta a 5 mediante la adición de HCl acuoso 1 M. La fase acuosa se extrae varias veces con EA y DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. El residuo se tritura con éter y se filtra para proporcionar el intermedio deseado (0,98 g, 80 % de rendimiento) como un sólido incoloro.
EM (ESI, m/z): 344,5 [$M+H^+$].

38 iv) (RS)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(5-metil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

Una mezcla del intermedio *38 iii)* (0,1 g, 0,29 mmol), Cs_2CO_3 (0,116 g), complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) cloroformo (5,2 mg) y (BINAP) (13 mg) en dioxano (4,5 ml) se somete a ultrasonidos durante 10 min. La mezcla vira de rojo a naranja. Se añade 2-bromo-5-metilpiridina (0,05 g, 0,29 mmol) y la mezcla se calienta a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se enfría y se reparte empleando agua y EA. Los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de NH_4Cl, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. El residuo se tritura con éter y se filtra para proporcionar el compuesto del título (0,053 g, 42 % de rendimiento) como un aceite rojizo.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,14 (m, 3 H), 7,53 (m, 1 H), 7,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,03 (m, 4 H), 3,68 (m, 4 H), 2,90 (m, 6 H), 2,30 (s, 3 H).
EM (ESI, m/z): 435,4 [$M+H^+$].

Ejemplo 39: (*RS*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona

Una solución del intermedio *38 iii)* (0,1 g, 0,29 mmol) y 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (0,053 g, 0,29 mmol) en DMF (1,5 ml) se trata con dispersión de NaH (0,013 g, 1 eq, 50 %). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se calienta a 60 °C durante 3,5 h. La mezcla se enfría y se reparte empleando agua y EA. Los extractos orgánicos se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. El residuo se purifica mediante CC (EA/MeOH 9:1 + 1 % de NH_4OH) para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 21 % de rendimiento) como un aceite amarillento.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8,60 (m, 1 H), 8,54 (m, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 4,89 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 4,04 (m, 3 H), 3,69 (m, 4 H), 2,90 (m, 8 H).
EM (ESI, m/z): 489,2 [$M+H^+$].

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

RE2.i) bencil éster de ácido [1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-il]-carbámico

Un vial secado en horno se carga con 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (comercial; 2,0 g, 7,78 mmol), acetato de paladio(II) (70 mg, 0,31 mmol), DPEphos (335 mg, 0,62 mmol), K_3PO_4 (4,13 g, 19,45 mmol) y bencil éster de ácido acetidin-3-il-carbámico (1,68 g, 8,17 mmol). La mezcla resultante se purga con argón durante varios minutos. Entonces se añade dioxano (25 ml) mediante una jeringa y la suspensión resultante se purga con argón durante 3 min. Entonces la mezcla se calienta a 85 °C durante toda la noche. El disolvente se retira al vacío y el residuo se extrae con EA/agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. Al sólido resultante se añaden TBME y unas pocas gotas de DCM y MeOH y la mezcla se somete a ultrasonidos durante 5 min y se filtra para proporcionar el intermedio del título como un sólido beis claro (2,53 g, 85 %).
EM (ESI, m/z): 338,1 [$M+H^+$].

RE2.ii) 1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamina

De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio *RE2.i),* el intermedio deseado se aísla como un sólido incoloro (1,13 g, 70 %).
EM (ESI, m/z): 249,5 [$M+H^+$].

RE2.iii) 6-[(S)-3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-propilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A una solución de *terc*-butil-dimetil-((*S*)-1-oxiranilmetoxi)-silano (comercial; 13,0 g, 69 mmol) en MeCN (220 ml) se añade $LiClO_4$ (22 g, 207 mmol). Se añade 6-amino-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona (comercial; 11,45 g, 64 mmol) y la mezcla se agita a 50 °C durante 6 h. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por CC (DCM/MeOH/NH_4OH 1000/25/2 -> 1000/100/2) para proporcionar el compuesto del título como una espuma marrón pálido (11,16 g, 44 %).
EM (ESI, m/z): 353,3 [$M+H^+$].

RE2.iv) 6-[(S)-5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Una solución del intermedio *RE2.iii)* (11,16 g, 30 mmol) y CDI (5,57 g, 33 mmol) en THF (130 ml) se calienta a 50 °C durante 2 h; la mezcla se concentra al vacío y se reparte empleando EA y agua. Se filtra algo del producto cristalizado y se lava con H_2O y EA para proporcionar 5,21 g. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante se purifica mediante CC (DCM/MeOH 1000:50:4) para proporcionar 2,28 g adicionales como un sólido incoloro (7,49 g, 63 %).
EM (ESI, m/z): 379,2 [$M+H^+$].

RE2.v) 6-((S)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Una suspensión del intermedio *RE2.iv)* (11,49 g, 29,1 mmol) en THF (30 ml) se trata con TBAF (1 M en THF, 29,1 ml). La solución amarilla se agita a 0 °C durante 3 h y luego se reparte empleando agua y EA. Se filtra algo del producto de cristalización y se lava con H_2O y EA para proporcionar 6,49 g. La fase acuosa se extrae con EA (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto bruto se tritura con EA para proporcionar 1,23 g (total 7,72 g, 95 % como un sólido blanquecino).
EM (ESI, m/z): 265,5 [$M+H^+$].

RE2.vi) (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico

En analogía a la preparación del intermedio *RE1. iv),* el compuesto del título se obtiene a partir del intermedio *RE2.v* como un sólido blanquecino (1,40 g, 44 %).
RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 10,72 (s, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 2,1, 0,6 Hz, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 4,95 (m, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,49 (m, 2 H), 4,11 (t, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H).
EM (ESI, m/z): 343,2 [$M+H^+$].

RE2.vii) 6-((R)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir de los intermedios *RE2.ii)* y *RE2.vi),* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (49 mg, 28 %).
EM (ESI, m/z): 495,1 [$M+H^+$].

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

RE3.i) (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona

A partir del bencil éster de ácido (3-fluoro-4-metil-fenil)-carbámico (preparado a partir de 3-fluoro-4-metil-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) y butirato de (*S*)-glicidilo y siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del intermedio *RE1.iii)* (procedimiento D), el compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo (4,16 g, 65 %).
EM (ESI, m/z): 226,0 [$M+H^+$].

RE3.ii) (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico

En analogía con el Ejemplo *RE1.iv),* el compuesto del título se obtiene a partir del intermedio *RE3.i* y Ms-Cl como un sólido amarillo (1,62 g, 100 %).
RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 7,44 (dd, *J* = 12,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 4,98 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,16 (t, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H).

RE3.iii) (S)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-yodo metil-oxazolidin-2-ona

Una mezcla del intermedio *RE3.ii)* (640 mg, 2,11 mmol) y NaI (1,27 g, 8,44 mmol) en acetona (12 ml) se calienta a reflujo durante 3 h. El disolvente se evapora y el residuo se extrae con agua/DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (600 mg, 85 %).
EM (ESI, m/z): 335,9 [$M+H^+$].

RE3.iv) (R)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio *RE2.ii)* y del intermedio *RE3.iii),* se aísla el compuesto del título como un sólido incoloro (45 mg, 35 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,30 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 6,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,94 (m, 2 H), 4,75 (m, 1 H), 4,42 (m, 2 H), 3,96 (m, 6 H), 3,05 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 3 H).
EM (ESI, m/z): 456,6 [M+H$^+$].

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

RE4.i) (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se prepara a partir del enantiómero (S) del intermedio RE1.iii) como se describe en el Ejemplo de Referencia 1) etapa RE1.iv) y se aísla como un material incoloro (1,11 g, 50 %).
EM (ESI, m/z): 330,1 [M+H$^+$].

RE4.ii) (S)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-yodometil-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro (393 mg, 70 %) a partir del intermedio *RE4.i)* y NaI siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 3 etapa *RE3.iii).*
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 4,24 (s, 4 H), 4,10 (t, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,72 (dd, *J* = 9,1, 5,9 Hz, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H).
EM (ESI, m/z): 362,1 [M+H$^+$].

RE4.iii) (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona

Se aísla el compuesto del título como un sólido incoloro (50 mg, 45 %) a partir de los intermedios *RE2.ii)* y *RE4.ii)* siguiendo el procedimiento I.
EM (ESI, m/z): 482,2 [M+H$^+$].

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

RE5.i) 6-[(S)-3-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-propilamino]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

En analogía con la preparación del intermedio *RE2.v)* y a partir de 6-amino-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona (comercial), el compuesto del título se obtiene como una espuma marrón pálido (11,16 g, 44 %).
EM (ESI, m/z): 369,3 [M+H$^+$].

RE5.ii 6-[(S)-5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

En analogía con la preparación del intermedio *RE2.iv),* el compuesto del título se obtiene a partir del intermedio *RE5.i)* como un sólido blanquecino (7,49 g, 63 %).
EM (ESI, m/z): 395,1 [M+H$^+$].

RE5.iii) 6-((S)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

En analogía con la preparación del intermedio *RE2.iii),* el compuesto del título se obtiene a partir del intermedio *RE5.ii)* como un sólido incoloro (7,72 g, 95 %).
EM (ESI, m/z): 281,3 [M+H$^+$].

RE5.iv) (S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil éster de ácido toluen-4-sulfónico

A una solución del intermedio *RE5.iii)* (3,2 g, 11,5 mmol) y DMAP (1,40 g, 11,5 mmol) en DCM (80 ml) enfriado a 0 °C se añaden TEA (4,6 ml, 33,3 mmol) y una solución de p-Ts-Cl (2,2 g, 11,5 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche después de lo cual se añade agua. El sólido resultante se filtra para obtener el compuesto del título como sólido beis claro (4,19 g, 84 %).
EM (ESI, m/z): 435,2 [M+H$^+$].

RE5.v) 6-((S)-5-yodo metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Una suspensión del intermedio *RE5.iv)* (4,19 g, 9,64 mmol) y NaI (5,78 g, 38,57 mmol) en acetona (70 ml) se somete a reflujo durante 5 h. El disolvente se evapora y el residuo se extrae con agua/DCM. De esta manera el producto deseado precipita como un sólido rosado pálido (3,39 g, 90 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ: 10,54 (s, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,11 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 4,13 (t, *J* = 9,1 Hz,

1 H), 3,57 (m, 3 H), 3,43 (s, 2 H).
EM (ESI, m/z): 391,1 [M+H$^+$].

RE5.vi) 6-((R)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetidin-3-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio *RE2.ii)* y del intermedio *RE5.v)* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo (40 mg, 24 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,47 (s, 1 H), 8,29 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,87 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,92 (m, 2 H), 4,76 (m, 1 H), 4,42 (m, 2 H), 4,03 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,89 (m, 5 H), 3,36 (s, 2 H), 3,06 (dd, *J* = 12,9, 4,1 Hz, 1 H), 2,90 (dd, *J* = 12,9, 5,6 Hz, 1 H).
EM (ESI, m/z): 511,2 [M+H$^+$].

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

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

De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina y (*S*)-(-)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina se aísla el intermedio del título como un aceite amarillo (304 mg, 48 %).
EM (ESI, m/z): 363,1 [M+H$^+$].

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

De acuerdo con el procedimiento E y a partir del intermedio *RE6.i)* se aísla el intermedio del título como un sólido amarillo pálido (176 mg, 81 %).
EM (ESI, m/z): 263,3 [M+H$^+$].

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

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio *RE6.ii)* y del intermedio *RE2.vi),* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (12 mg, 32 %).
EM (ESI, m/z): 509,1 [M+H$^+$].

Ejemplo 40: 6-{(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio *5.i)* y del intermedio *RE2.vi* se aísla el compuesto del título como una espuma amarillo pálido (79 mg, 55 %).
EM (ESI, m/z): 491,1 [M+H$^+$].

Ejemplo 41: 6-{(*R*)-5-[4-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

41.i) 7-fluoro-2-metoxi-8-piperazin-1-il-[1,5]naftiridina

Una mezcla de 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (2,45 g, 9,5 mmol) y piperazina (4,1 g, 47,6 mmol, 5 eq.) en 1-pentanol (10 ml) se calienta a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y el precipitado se retira mediante filtración (bromhidrato de piperazina). El filtrado se concentra al vacío (temperatura de baño de 70 °C). El residuo se purifica mediante cromatografía empleando SiO_2 (EA/MeOH 4:1 a 1:1) para proporcionar el intermedio del título como un sólido ligeramente amarillo (1,24 g, 50 %)
EM (ESI, m/z): 263,6 [M+H$^+$].

41.ii) 6-{(R)-5-[4-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H el compuesto del título se obtiene a partir de los intermedios *41.i)* y *RE2.vi)* y se aísla como una espuma blanquecina (31 mg, 21 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,47 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,09 (m, 2 H), 7,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,99 (m, 2 H), 6,82 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,06 (m, 4 H), 3,84 (m, 1 H), 3,74 (m, 4 H), 2,82 (m, 6 H).
EM (ESI, m/z): 509,1 [M+H$^+$].

Ejemplo 42: 6-{(*R*)-5-[4-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio *41.i)* y del intermedio *RE5.v*), se aísla el compuesto del título como una espuma amarillo pálido (56 mg, 60 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,48 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,30 (d,

J = 8,5 Hz, 1 H), 6,99 (m, 2 H), 4,85 (m, 1 H), 4,09 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,86 (dd, *J* = 8,8, 7,0 Hz, 1 H), 3,75 (m, 4 H), 3,42 (s, 2 H), 2,83 (m, 6 H).
EM (ESI, m/z): 524,9 [M+H$^+$].

Ejemplo 43: (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(4-quinolin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-oxazolidin-2-ona

43.i) terc-butil éster de ácido 4-[(R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico

Una solución de *terc*-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (comercial; 1,40 g, 7,6 mmol) en MeOH seco (25 ml) se trata con $MgSO_4$ (1,9 g). Se añade (*R*)-epiclorhidrina (1,47 ml, 18,9 mmol) gota a gota y la mezcla se calienta a 35 °C durante 2 h y luego se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtra empleando Celite y se concentra a presión reducida. El residuo se dispone en DCM y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a presión reducida para proporcionar el *terc*-butil éster de ácido 4-((*R*)-3-cloro-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-carboxílico bruto. A una solución del intermedio anterior clorhidrina (2,10 g, 7,53 mmol) y bencil éster de ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-carbámico (2,15 g, 1 eq., preparado de acuerdo con el documento WO2007107965) en DMF (30 ml) se añade LiOtBu (10,3 ml, 2,2 M en THF) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche y posteriormente a 50 °C durante 5 h. La mezcla se reparte empleando EA y HCl 0,5 M. La fase acuosa se alcaliniza (NH_4OH) y se extrae con EA. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (1,15 g, 36 %).
EM (ESI, m/z): 420,2 [M+H$^+$].

43.ii) (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-piperazin-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento E el compuesto del título se obtiene a partir del intermedio *43.i)* y se aísla como sólido incoloro (854 mg, 97 %).
EM (ESI, m/z): 320,3 [M+H$^+$].

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

De acuerdo con el procedimiento F y a partir del intermedio *43.ii)* y 4-cloro-quinolina (comercial) se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo (36 mg, 38 %).
EM (ESI, m/z): 447,3 [M+H$^+$].

Ejemplo 44: (*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{[(*RS*)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona

44.i) terc-butil éster de ácido (3RS)-[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-3-il]-carbámico

De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina y terc-butil éster de ácido *(RS)*-piperidin-3-il-carbámico (comercial) y empleando 1-pentanol en lugar de NMP como disolvente de reacción, se aísla el compuesto del título como un aceite naranja (2,44 g, 68 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,43 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 1,80 (m, 3 H), 1,34 (m, 9 H).

44.ii) (3RS)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-3-ilamina

De acuerdo con el procedimiento E, el intermedio del título se obtiene a partir del intermedio *44.i)* y se aísla como aceite marrón (1,45 g, 88 %).
EM (ESI, m/z): 259,4 [M+H$^+$].

44.iii) (R)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{[(RS)-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H, el compuesto del título se obtiene a partir del intermedio *44.ii)* y *RE4.i)* y se aísla como sólido amarillo (45 mg, 43 %).
EM (ESI, m/z): 492,2 [M+H$^+$].

Ejemplo 45: (*RS*)-3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona

Una mezcla del intermedio *38.iii)* (0,1 g, 0,29 mmol), Cs_2CO_3 (0,116 g), complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) cloroformo (15 mg) y BINAP (27 mg) en dioxano (4,5 ml) se somete a ultrasonidos durante 10 min. La mezcla vira de rojo a naranja. Se añade 3-cloro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina (0,1 g, 0,58 mmol, documento WO07/071936)) y la mezcla se calienta a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se enfría y se reparte empleando agua y EA. Los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de NH_4Cl, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por CC (EA/MeOH 9:1 + 1 % de NH_4OH) y se tritura con éter y

se filtra para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 64 % de rendimiento) como un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ: 8,44 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,14 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,39 (m, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 3,91 (m, 4 H), 3,60 (m, 4 H), 2,76 (m, 6 H), EM (ESI, m/z): 480,4 [M+H$^+$].

Ejemplo 46: (*RS*)-7-{5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla del intermedio *38.iii)* (0,15 g, 0,45 mmol), acetato de paladio (II) (0,01 g), K_3PO_4 (0,19 g), DPEphos (49 mg) y 7-bromo-1H-quinolin-2-ona (0,1 g, 0,45 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasifica y se calienta a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se reparte empleando EA (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El producto (0,02 g, 9 % de rendimiento) se aísla después de CC (EA/MeOH 19:1, 9:1, 4:1 + 1 % de NH_4OH) como un sólido blanquecino.
RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ: 11,63 (s, 1 H), 8,45 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,37 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 4,19 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,94 (m, 4 H), 3,83 (dd, *J* = 8,8, 7,3 Hz, 1 H), 3,65 (s, 4 H), 2,79 (m, 6 H).
EM (ESI, m/z): 487,6 [M+H$^+$].

Ejemplo 47: (*RS*)-6-{5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona

Una mezcla del intermedio *38.iii)* (0,15 g, 0,45 mmol), acetato de paladio (II) (0,01 g), K_3PO_4 (0,19 g), DPEphos (49 mg) y 6-bromo-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (0,123 g, 0,54 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasifica y se calienta a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se reparte empleando EA (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a presión reducida. El producto (0,054 g, 25 % de rendimiento) se aísla después de CC (EA/MeOH 19:1, 9:1, 4:1 + 1 % de NH_4OH) y se cristaliza desde éter como un sólido blanquecino.
RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ: 11,16 (a, 1 H), 8,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,19 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,83 (m, 1 H), 3,59 (m, 4 H), 2,75 (m, 6 H)
EM (ESI, m/z): 492,1 [M+H$^+$].

Ejemplo 48: 6-((R)-5-{2-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

48.i) terc-butil éster de ácido (3R)-3-hidroxi-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilamino)-butírico

El intermedio del título se prepara de acuerdo con el procedimiento A, a partir de *terc*-butil éster de ácido (*R*)-oxiranil-acético (0,5 g, 3,2 mmol, preparado de acuerdo con JACS, 2000, 122, 11090) y 6-amino-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona (0,577g, 3,2 mmol) y se aísla como un sólido beis claro (0,98 g, 90 % de rendimiento).
EM (ESI, m/z): 339,4 [M+H$^+$].

48. ii) terc-butil éster de ácido (R)-[2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acético

El intermedio del título se prepara de acuerdo con el procedimiento B, a partir del intermedio *48. i)* (0,98 g, 2,9 mmol) y se aísla después de cromatografía empleando SiO_2 (hept/EA 1:1, 1:2, EA) y trituración con éter como un sólido blanquecino (0,35 g, 33 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ: 10,54 (s, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,11 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,91 (m, 1 H), 4,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,42 (s, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).
EM (ESI, m/z): 365,2 [M+H$^+$].

48iii) ácido [(R)-2-Oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-acético

Una solución del intermedio *48.ii)* (0,26 g, 0,7 mmol) en DCM (2,5 ml) se trata con trietilsilano (0,127 ml) y TFA (2,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h y se añade agua. El precipitado resultante se filtra y se lava con agua y se seca en alto vacío para proporcionar el intermedio del título (0,15 g, 70 % de rendimiento) como un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ: 12,54 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,10 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 4,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,41 (s, 2 H), 2,81 (m, 2 H).

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

Una solución del intermedio *48. iii)* (0,055 g, 0,178 mmol) y del intermedio *5.i)* (0,043 g, 0,178 mmol) en DMF (1,5 ml) se trata con DIPEA (0,088 ml, 3 eq.) y gota a gota con una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en EA, 0,116 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h, se reparte empleando EA (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se tritura con

EA/MeOH, se filtra y se seca en alto vacío para proporcionar 0,044 g (46 % de rendimiento) de un sólido amarillento.
RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ: 10,51 (a, 1 H), 8,46 (m, 1 H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,94 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 4,17 (d, *J* = 0,6 Hz, 1 H), 3,98 (m, 4 H), 3,66 (m, 10 H), 3,40 (s, 2 H).
EM (ESI, m/z): 535,5 [M+H$^+$].

Ejemplo 49: 6-((*R*)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

49.i) bencil éster de ácido [1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-il]-carbámico

De acuerdo con el procedimiento F y a partir de 8-bromo-2-metoxi-[1,5]naftiridina y bencil éster de ácido piperidin-4-il-carbámico se aísla el compuesto del título como una espuma amarillo pálido (806 mg, 60 %).
EM (ESI, m/z): 393,4 [M+H$^+$].

49.ii) 1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamina

De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio *49.i)* se aísla el compuesto del título como un aceite amarillo (559 mg, 100 %).
EM (ESI, m/z): 259,4 [M+H$^+$].

49.iii) 6-((R)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio *49.ii)* y del intermedio *RE5.v)* se aísla el compuesto del título como una espuma amarilla (34 mg, 25 %).
EM (ESI, m/z): 521,3 [M+H$^+$].

Ejemplo 50: 6-((*R*)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio *49.ii)* y del intermedio *RE2.vi)* se aísla el compuesto del título como una espuma amarilla (22 mg, 15 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,81 (m, 2 H), 4,78 (m, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,27 (m, 2 H), 4,02 (m, 4 H), 3,88 (m, 1 H), 3,04 (m, 4 H), 2,81 (m, 1 H), 2,08 (m, 2 H), 1,65 (m, 3 H).
EM (ESI, m/z): 505,4 [M+H$^+$].

Ejemplo 51: (*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio *49.ii)* y del intermedio *RE3.vi)* se aísla el compuesto del título como una espuma amarilla (24 mg, 17 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J* = 11,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,28 (m, 2 H), 4,04 (m, 4 H), 3,88 (dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1 H), 3,04 (m, 4 H), 2,81 (m, 1 H), 2,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 3 H), 2,08 (m, 2 H), 1,67 (m, 3 H).
EM (ESI, m/z): 466,2 [M+H$^+$].

Ejemplo 52: 6-((*R*)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

52.i) bencil éster de ácido [1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-il]-carbámico

Un vial secado en horno se carga con 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (797 mg, 3,40 mmol), paladio(II)acetato (31 mg, 0,136 mmol), DPEphos (146 mg, 0,272 mmol), K_3PO_4 (1,81 g, 8,50 mmol) y bencil éster de ácido piperidin-4-il-carbámico (875 mg, 3,40 mmol). La mezcla resultante se purga con argón durante varios minutos. Entonces se añade dioxano (11 ml) mediante una jeringa y la suspensión resultante se purga con argón durante 3 min. Entonces la mezcla se calienta a 85 °C durante toda la noche. El disolvente se retira al vacío y el residuo se extrae con EA/agua. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. Al sólido resultante se añaden TBME y unas pocas gotas de DCM y MeOH se añaden y la mezcla se somete a ultrasonidos durante 5 min y se filtra para proporcionar el intermedio del título como una espuma amarillo pálido (293 mg, 21 %).
EM (ESI, m/z): 411,1 [M+H$^+$].

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

De acuerdo con el procedimiento G y a partir del intermedio *52.i)* se aísla el compuesto del título como un aceite amarillo (191 mg, 97 %).
EM (ESI, m/z): 277,1 [M+H$^+$].

52.iii) 6-((R)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y a partir del intermedio *52.ii)* y del intermedio *RE5.v)* se aísla el compuesto del título como una espuma amarilla (34 mg, 25 %).
EM (ESI, m/z): 539,0 [M+H$^+$].

Ejemplo 53: 6-((*R*)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento H y a partir del intermedio *52.ii)* y del intermedio *RE2.vi)* se aísla el compuesto del título como una espuma amarilla (16 mg, 9 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,47 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,10 (m, 2 H), 7,47 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,98 (m, 2 H), 6,81 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,05 (m, 5 H), 3,89 (m, 1 H), 3,34 (m, 2 H), 3,11 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,60 (m, 3 H).
EM (ESI, m/z): 523,1 [M+H$^+$].

Ejemplo 54: 6-[(*R*)-5-({[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-il]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento M y a partir del compuesto *52.iii),* se aísla el compuesto del título como una espuma amarillo pálido (15 mg, 97 %).
EM (ESI, m/z): 553,2 [M+H$^+$].

Ejemplo 55: 6-((S)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y partiendo del intermedio *49.ii)* y la antípoda enantiomérica de intermedio *RE5.v)* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo claro (43 mg, 31 %).
EM (ESI, m/z): 521,3 [M+H$^+$].

Ejemplo de Referencia 7: (R)-5-{[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil}-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona

RE7.i) (S)-5-hidroximetil-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona

Partiendo del éster bencílico del ácido (4-metoxi-fenil)-carbámico (preparado a partir de 4-metoxi-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) y butirato de (S)-glicidilo y siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del intermedio *RE1.iii),* se obtiene el compuesto del título como un sólido gris (469 mg, 54 %).
EM (ESI, m/z): 224,2 [M+H$^+$].

RE7.ii) Éster (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metansulfónico

Una solución del intermedio *RE7.i)* (460 mg, 2,06 mmol) en 8 ml de DCM anhidro y DIPEA (0,42 ml, 2,47 mmol) se enfría a 0 ºC y se añade gota a gota Ms-Cl (0,18 ml, 2,27 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 ºC durante 1 h. Se añade agua y la mezcla se extrae con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua.

El residuo amarillo se tritura con EA/éter para proporcionar el intermedio del título como un sólido gris (426 mg, 69 %).
EM (ESI, m/z): 301,8 [M+H$^+$].

RE7.iii) (R)-5-{[(S)-1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-pirrolidin-3-ilamino]-metil}-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de *RE7.ii)* y el intermedio *RE6.ii)* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo claro (56 mg, 42 %).
EM (ESI, m/z): 468,1 [M+H$^+$].

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

RE8.i) Éster (S)-3-(4-etoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metansulfónico

De acuerdo con la preparación del intermedio *49.ii)* y partiendo de la secuencia de síntesis con éster bencílico del ácido (4-etoxi-fenil)-carbámico (preparado a partir de 4-etoxi-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) se obtiene el intermedio del título como un sólido gris (489 mg, 78 %).
EM (ESI, m/z): 316,0 [M+H$^+$].

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

De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de *RE8.i)* y el intermedio *RE6.ii)* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo claro (62 mg, 45 %).
EM (ESI, m/z): 482,3 [M+H$^+$].

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

RE9.i) Éster (S)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metansulfónico

De acuerdo con la preparación del intermedio *49.ii)* y partiendo de la secuencia de síntesis con el éster bencílico del ácido (4-difluorometoxi-fenil)-carbámico (preparado a partir de 4-difluorometoxi-anilina y CbzCl de acuerdo con el procedimiento C) se obtiene el intermedio del título como un sólido amarillo (293 mg, 68 %).
EM (ESI, m/z): 338,3 [M+H$^+$].

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

De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de *RE9.i)* y del intermedio *RE6.ii)* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo claro (23 mg, 16 %).
EM (ESI, m/z): 504,4 [M+H$^+$].

Ejemplo 56: 6-((R)-5-{[1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

56.i) 1-(6-fluoro-quinolin-46-il)-piperidin-4-ilamina

Partiendo de 4-bromo-6-fluoroquinolina (comercial) y éster tercbutílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (comercial) se prepara el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento F seguido por el procedimiento E y se aísla como un sólido amarillo (223 mg, 40 % en dos etapas).
EM (ESI, m/z): 246,5 [M+H$^+$].

56.ii) 6-((R)-5-{[1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento I y partiendo del intermedio *56.i)* y del intermedio *RE5.v)* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo (15 mg, 9 %).
EM (ESI, m/z): 508,1 [M+H$^+$].

Ejemplo 57: 4-(4-{[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-piperidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo

57.i) 4-(4-amino-piperidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo

A partir de 4-bromo-6-cianoquinolina (comercial) y éster tercbutílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (comercial) se prepara el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento F seguido por el procedimiento E y se aísla como un sólido amarillo (382 mg, 69 % en dos etapas).
EM (ESI, m/z): 253,0 [M+H$^+$].

57.ii) 4-(4-{[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-piperidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo

De acuerdo con el procedimiento I y partiendo del intermedio *57.i)* y del intermedio *RES.v)* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo (16 mg, 9 %).
EM (ESI, m/z): 515,4 [M+H$^+$].

Ejemplo 58: (R)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y comenzando a partir de *RE7.ii)* y el intermedio *49.ii)* se aísla el compuesto del título como un sólido amarillo claro (40 mg, 30 %).
EM (ESI, m/z): 464,3 [M+H$^+$].

Ejemplo 59: (R)-3-(4-etoxi-fenil)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y comenzando a partir de *RE8.ii)* y el intermedio *49.ii)* se aísla el compuesto del título como un sólido incoloro (50 mg, 36 %).
EM (ESI, m/z): 477,9 [M+H$^+$].

Ejemplo 60: (R)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento H y partiendo de *RE9.i)* y del intermedio *49.ii)* se aísla el compuesto del título como un sólido incoloro (26 mg, 19 %).
EM (ESI, m/z): 500,2 [$M+H^+$].

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Ensayos *in vitro*

Procedimientos experimentales:

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

Resultados:

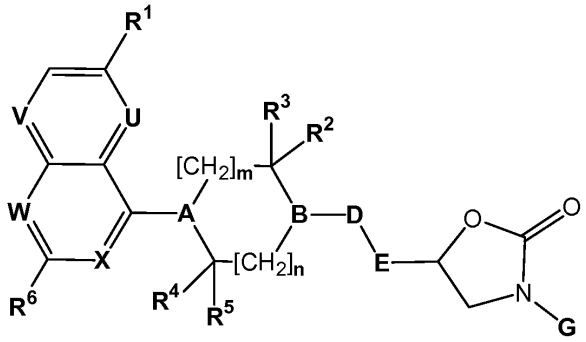
Todos los compuestos de los Ejemplos se ensayaron contra varias bacterias Gram positivas y Gram negativas.

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

Compuesto de Ejemplo	S. aureus A798	Compuesto de Ejemplo	S. aureus A798	Compuesto de Ejemplo	S. aureus A798
1	<=0,031	**2**	<=0,031	**3**	<=0,031
4	<=0,031	**5**	<=0,031	**6**	<=0,031
7	0,25	**8**	0,063	**9**	<=0,031
10	<=0,031	**11**	2	**12**	0,25
13	0,25	**14**	<=0,031	**15**	<=0,031
16	<=0,031	**17**	<=0,031	**18**	0,25
19	<=0,031	**20**	2	**21**	0,25
22	<=0,031	**23**	<=0,031	**24**	<=0,031
25	1	**26**	<=0,031	**27**	0,125
28	<=0,031	**29**	<=0,031	**30**	4
31	0,125	**32**	<=0,031	**33**	<=0,031
34	0,063	**35**	0,063	**36**	<=0,031
37	0,125	**38**	1	**39**	0,5
40	<=0,031	**41**	<=0,031	**42**	<=0,031
43	<=0,031	**44**	4	**45**	8
46	0,125	**47**	<=0,031	**48**	<=0,031
49	<=0,031	**50**	<=0,031	**51**	<=0,031
52	<=0,031	**53**	<=0,031	**54**	<=0,031
55	<=0,031	**56**	<=0,031	**57**	<=0,031
58	0,125	**59**	0,5	**60**	0,5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IN)



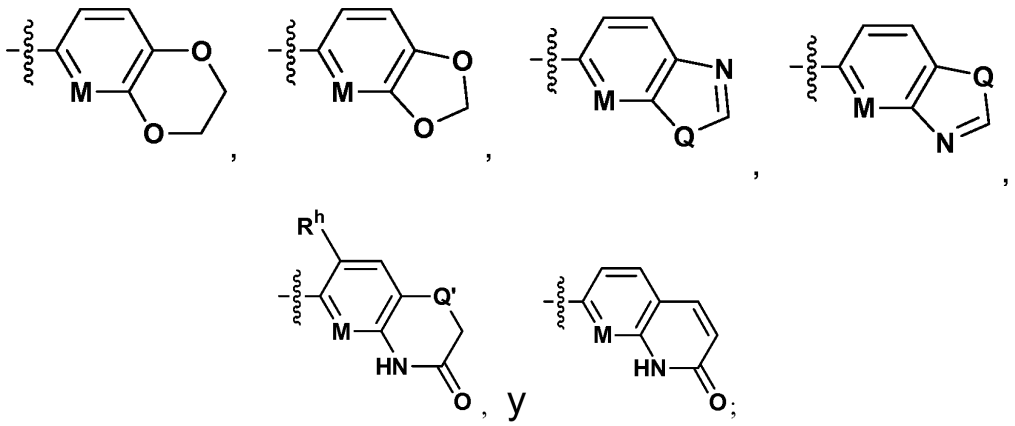
(I_N)

en la que

R^1 representa hidrógeno, alcoxi, halógeno o ciano;
uno o dos de **U**, **V**, **W** y **X** representa o representan N y los restantes cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a;
R^a representa hidrógeno o halógeno;
R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);
A representa N;

- **B** representa N; **D** representa un enlace; **E** representa CH_2 o *-$COCH_2$- en el que el asterisco indica el enlace que está unido a B; **R^2, R^3, R^4** y **R^5** cada uno representa H; y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa C(OH), **D** representa un enlace, **E** representa CH_2, **R^2, R^3, R^4** y **R^5** cada uno representa H, y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa CH, **D** representa NR^b, **E** representa CH_2, **R^2**, **R^3**, **R^4** y **R^5** cada uno representa H, **R^b** representa H o alquilo (C_1-C_4), y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa CH, **D** representa NH, **E** representa CH_2, **R^2**, **R^3**, **R^4** y **R^5** cada uno representa H, **m** representa el número entero 2 y **n** representa el número entero 0;

G representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en la posición 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -$NR^{N1}R^{N2}$; o
G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo; o
G representa 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo; o
G representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



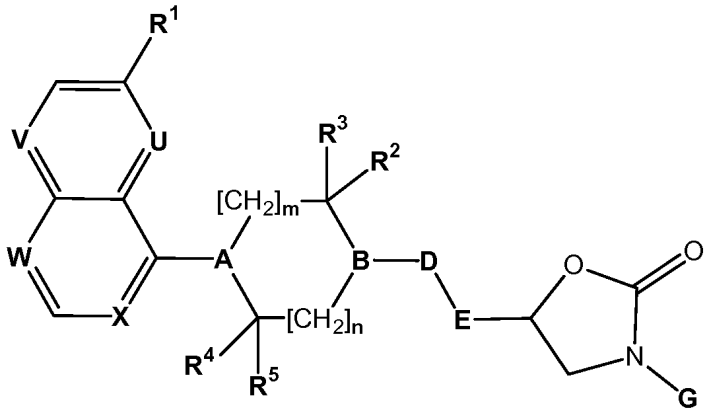
en las que

R^h representa hidrógeno o flúor;
M representa CH o N; y **Q** y **Q'** representan de manera independiente O o S; y
R^{N1} y **R^{N2}** representan de manera independiente alquilo (C_1-C_4), o junto con el nitrógeno que los lleva

forman un anillo pirrolidina,

o una sal de dicho compuesto.

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



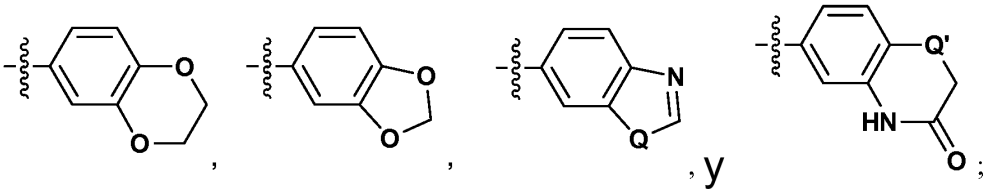
(I_{N-P1})

en la que

R^1 representa alcoxi, halógeno o ciano;
uno o dos de **U**, **V**, **W** y **X** representa o representan N y los restantes cada uno representa CH, o, en el caso de X, representa CR^a;
R^a representa hidrógeno o halógeno;
A representa N;

- **B** representa N, **D** representa un enlace, **E** representa CH_2, **R^2**, **R^3**, **R^4** y **R^5** cada uno representa H, y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o
- **B** representa C(OH), **D** representa un enlace, **E** representa CH_2, **R^2**, **R^3**, **R^4** y **R^5** cada uno representa H, y **m** y **n** cada uno representa el número entero 1; o

G representa fenilo que está no sustituido, mono-sustituido en la posición 3 o 4, o di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo, fluoroalcoxi, ciano, halógeno y -$NR^{N1}R^{N2}$; o
G representa piridin-2-ilo que está mono-sustituido en la posición 5, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo; o
G representa un grupo seleccionado del gruppo que consiste en:



en las que

Q y **Q'** representan de manera independiente O o S; y
R^{N1} y **R^{N2}** representan de manera independiente alquilo (C_1-C_4), o junto con el nitrógeno que los lleva forman un anillo pirrolidina.

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-hidroxi-l-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-hidroxi-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;

6-{5-[4-(6-metoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-fenil-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-benzotiazol-6-il-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-{(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-benzonitrilo;
6-{(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(3-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-propil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-etil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3,4-dimetil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3,4-difluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-dimetilamino-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*S*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
(*S*)-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
6-{(*S*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
(*S*)-3-(3-fluoro-fenil)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(5-metil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona;
5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-oxazolidin-2-ona;
6-{(*R*)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6- (*R*)-5-[4-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-{(*R*)-5-[4-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(4-quinolin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-3-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona;
3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
3-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-il)-5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
6-{5-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{2-[4-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
(*R*)-3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridni-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
6-[(*R*)-5-({[1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-il]-metil-amino}-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6- (*R*)-5-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-quinolin-4-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-{(*R*)-5-[4-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6- (*R*)-5-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-quinolin-4-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-oxo-oxazolidin-3-il}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

6-((*S*)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
6-((*R*)-5-{[1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
4-(4-{[(*R*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-ilmetil]-amino}-piperidin-1-il)-quinolin-6-carbonitrilo;
(R)-5-{[1-(6-Metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-3-(4-metoxi-fenil)-oxazolidin-2-ona;
(*R*)-3-(4-etoxi-fenil)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona; y
(*R*)-3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-{[1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-piperidin-4-ilamino]-metil}-oxazolidin-2-ona;

o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

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

6. Un compuesto de fórmula (IN) de acuerdo con cualquiera la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.