

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 482**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2014 PCT/IB2014/060724**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14170821**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2014 E 14721539 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2986607**

54 Título: **Derivados biaromáticos antibacterianos**

30 Prioridad:

16.04.2013 WO PCT/IB2013/053021

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

03.11.2017

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**CREN, SYLVAINÉ;
FRIEDLI, ASTRID;
HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;
RUEEDI, GEORG y
ZUMBRUNN, CORNELIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 640 482 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados biomáticos antibacterianos

La presente invención se refiere a derivados biomáticos antibacterianos, composiciones farmacéuticas que los contienen y los usos de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles, efectivos contra una variedad de patógenos humanos y veterinarios con la inclusión, entre otros, bacterias y micobacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram-positivas y Gram-negativas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión selectiva y evolutiva sobre los microorganismos para producir mecanismos de resistencia genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerban el problema del desarrollo de la resistencia al crear situaciones de crecimiento lento para los microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales, y al mantener reservorios huéspedes a largo plazo, por ejemplo, en pacientes con inmunodeficiencias.

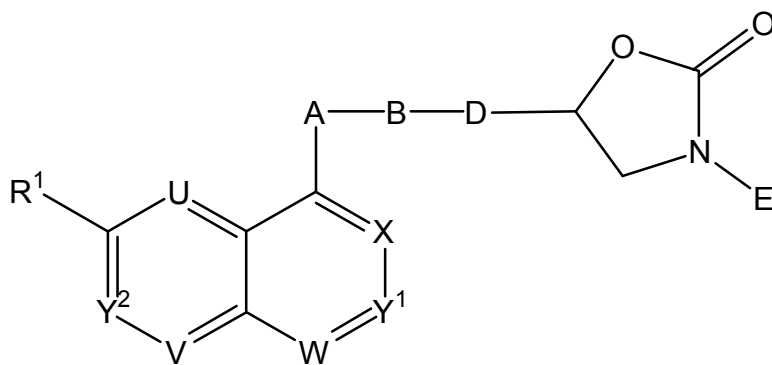
En entornos hospitalarios, una cantidad creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, las principales fuentes de infecciones se están volviendo resistentes a múltiples fármacos y, por lo tanto, difíciles, sino imposibles, de tratar:

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

Asimismo, la incidencia de las cepas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, está creciendo en forma constante y los nuevos organismos emergentes como *Acinetobacter spp.* o *Clostridium difficile*, los cuales se han seleccionado durante la terapia con los antibióticos que se usan actualmente, se están volviendo un verdadero problema en entornos hospitalarios. Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de nuevos agentes antibacterianos que puedan vencer estos bacilos resistentes a múltiples fármacos.

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

El documento WO 2008/126024 describe compuestos antibacterianos de la fórmula (A1)



(A1)

en la que

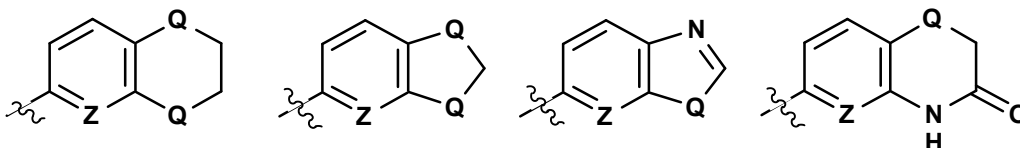
- R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o ciano;
- Y^1 e Y^2 cada una representan CH y uno o dos de U, V, W y X representan N y los restantes cada uno representan CH o, en el caso de X, también pueden representar CR^a , y en el caso de W, también puede representar CR^b , o cada uno de U, V, W, X, Y^1 e Y^2 representa CH o cada uno de U, V, W, X e Y^1 representa CH e Y^2 representa N, o también
- uno o, si R^1 es hidrógeno, dos de U, V, W, X, Y^1 e Y^2 representan CR^c y los restantes cada uno representan CH;
- R^a representa halógeno;
- R^b representa alcoxi, alcoxycarbonilo o alcoxialcoxi;
- R^c , cada vez que ocurre, independientemente representa hidroxilo o alcoxi;

A-B-D pueden ser (notablemente) tal que:

- A es $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)$ y B es CH_2CH_2 , COCH_2 o $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ y D es CH_2 o B es CH_2CH_2 o $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ y D es $\text{CH}(\text{OH})$ o $\text{CH}(\text{NH}_2)$, o
- A es CONH o CH_2O , B es CH_2CH_2 y D es CH_2 ;

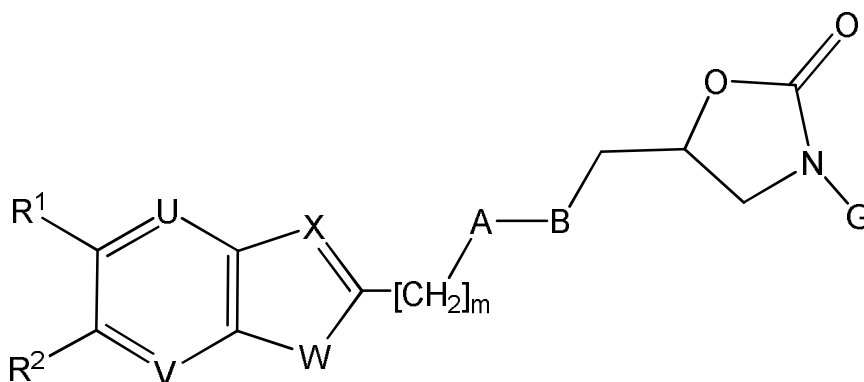
- 5 R^7 es hidrógeno o $(\text{CH}_2)_r\text{-COOR}^7$, o también R^7 es alquilo que puede sustituirse una o dos veces por grupos seleccionados de manera independiente de hidroxilo, halógeno, amino y dimetilamino, y r es un número entero entre 1 y 4 y R^7 es hidrógeno o alquilo;

E puede ser (notablemente) uno de los siguientes grupos:



- 10 en los que Z es CH o N y Q es O o S.

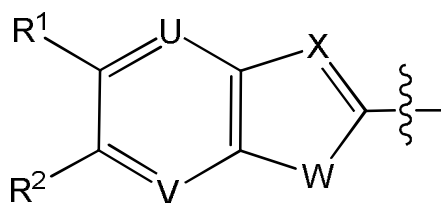
El documento WO 2010/041219 describe compuestos antibacterianos de la fórmula (A2)



(A2)

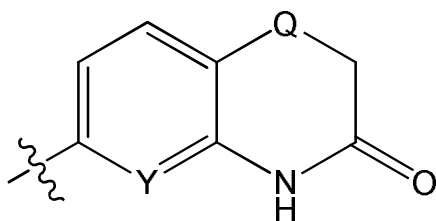
en la que

- 15 R^1 representa hidrógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o halógeno;
 R^2 representa hidrógeno o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 U representa N o CH;
 V representa N o CR^b , en la que R^b es hidrógeno o halógeno;
 W representa $^*\text{-CH}=\text{CR}^a$ -, $^*\text{-N}=\text{CH}$ - o S, en la que los asteriscos indican el enlace que está unido al átomo de carbono que conecta V y W y en la que R^a representa hidrógeno o halógeno;
 20 X representa N o CR^c , en la que R^c es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o halógeno;
 con la condición de que el grupo de la fórmula (D)



(D)

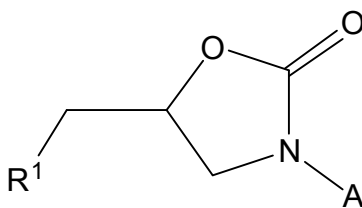
- 25 contenga entre ninguno y tres heteroátomos, en la que los heteroátomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno y, en el caso de W, azufre;
 m, A y B son (notablemente) tal que m representa 1, A representa $-\text{NHCH}_2\text{-}^\#$, $-\text{CH}_2\text{NH-}^\#$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}^\#$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}^\#$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}^\#$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}^\#$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}^\#$ o piperazin-1,4-diilo, en las que la almohadilla indica el enlace que está unido a B, y B representa un enlace; y
 30 G representa (notablemente) un grupo de la fórmula (G1)



(G1)

en la que, Y representa CH o N, y Q representa O o S.

Además, el documento WO 99/37641 describe compuestos antibacterianos de la fórmula (A3)

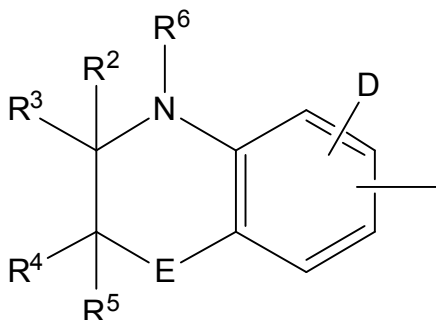


(A3)

5

en la que

A puede representar notablemente un grupo de la fórmula



10 en la que

D, R⁴, R⁵ y R⁶ puede cada uno notablemente representar H;

E puede notablemente representar O o S; y

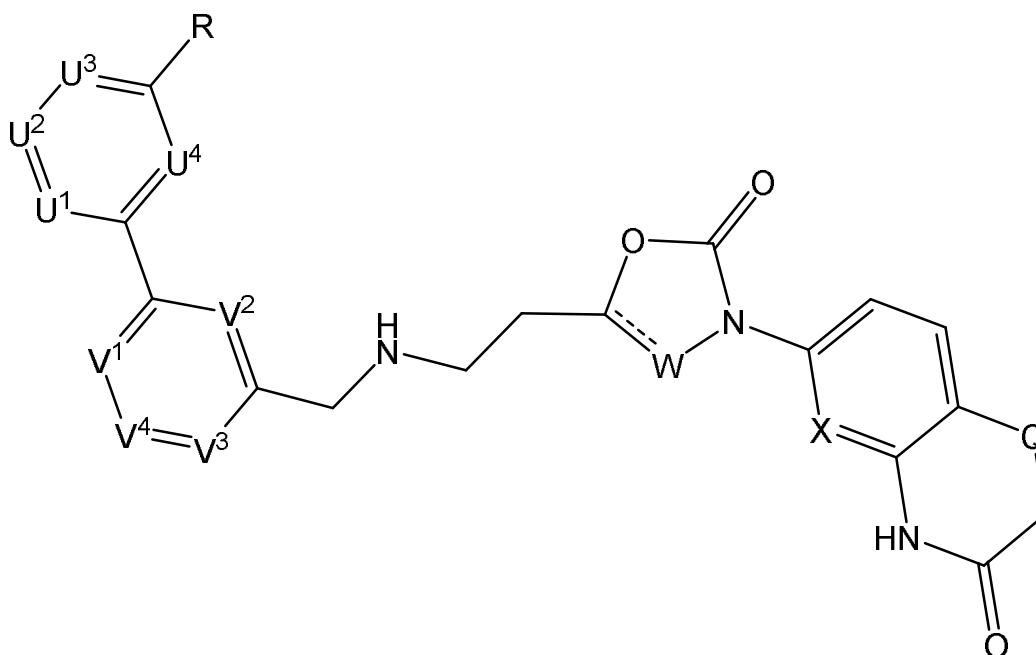
R² y R³ pueden notablemente representar juntos un grupo de la fórmula =O; y

15 R¹ puede notablemente representar un grupo de la fórmula -NR¹⁸R¹⁹ en la que R¹⁸ y R¹⁹ pueden ser notablemente de tal manera que R¹⁸ representa H y R¹⁹ representa un grupo -C(=O)-R²⁰ en el que R²⁰ puede notablemente representar un grupo arilo con 6 a 10 átomos de carbono o un anillo heteroaromático con hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre S, N y O, cuyo arilo o anillo heteroaromático puede en sí mismo ser sustituido en forma opcional con hasta dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo o fenilo.

20 La presente invención proporciona nuevos derivados biaromáticos antibacterianos en base a un motivo bifénilo o heteroaromático de tipo bifénilo, a saber, los compuestos de la fórmula I que se describen en el presente documento.

Varias realizaciones de la invención se presentan a continuación:

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



I

en la que

- 5 R representa H, ciano, alcoxi (C₁-C₃), cianometoxi, cicloalquilmetoxi (C₃-C₆), hidroxialcoxi (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₃)-
 alcoxi (C₂-C₃), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), 2-etoxi-2-oxoetoxi, 2-(metilamino)-2-oxoetoxi, (1-cianociclobutil)metoxi, 3-
 hidroxipirrolidin-1-ilo o (3,4-dihidroxiciclopentil)metoxi;
 U¹ representa N o CR¹, U² representa N o CR², U³ representa N o CR³ y U⁴ representa N o CR⁴, y se entiende
 que como máximo tres de U¹, U², U³ y U⁴ pueden representar N al mismo tiempo;
 10 V¹ representa N o CR⁵, V² representa N o CR⁶, V³ representa N o CR⁷ y V⁴ representa N o CH, y se entiende que
 como máximo dos de V¹, V², V³ y V⁴ pueden representar N al mismo tiempo;
 R¹ representa H, ciano, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃);
 R² representa H, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃);
 R³ representa H, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃) o carboxamido;
 R⁴ representa H, ciano, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃);
 15 R⁵ representa H, hidroxilo o halógeno;
 R⁶ representa H, hidroxilo o halógeno;
 R⁷ representa H;
 La línea de puntos "-----" representa un enlace o se encuentra ausente;
 W representa CH o N cuando la línea de puntos "-----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de
 20 puntos "-----" se encuentra ausente;
 X representa CH o N; y
 Q representa O o S;

y a sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I.

25 Los siguientes párrafos proporcionan las definiciones de las diversas porciones químicas para los compuestos de
 acuerdo con la invención, y se aplicarán en forma uniforme a lo largo de toda la especificación y las reivindicaciones,
 a menos que una definición establecida en forma expresa de otro modo proporcione una definición más amplia o
 más precisa:

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

35 ❖ El término "alcoxi", solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que
 contiene de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y un número entero) se
 refiere a un grupo alcoxi tal como se definió con anterioridad, que contiene de x a y átomos de carbono. Por
 ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de

grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefieren el metoxi y etoxi. El más preferido es el metoxi.

❖ El término "hidroxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se definió en forma previa, que contiene desde dos a cuatro átomos de carbono y en el que uno de los átomos de carbono posee un grupo hidroxilo. La expresión "hidroxialcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y un número entero) se refiere a un grupo hidroxialcoxi como se definió con anterioridad, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo hidroxialcoxi (C₂-C₄) contiene de dos a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialcoxi (C₂-C₄) incluyen 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, 3-hidroxipropoxi y 4-hidroxibutoxi. Se prefieren 3-hidroxipropoxi y 4-hidroxibutoxi.

❖ El término "alcoxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de dos a cuatro átomos de carbono tal como se definió en forma previa, en el que uno de los átomos de carbono posee otro grupo alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alcoxi (C_w-C_x)alcoxi (C_y-C_z)" (siendo w, x, y y z un número entero) se refiere a un grupo alcoxialcoxi en el que el grupo alcoxi unido al resto de la molécula contiene de y a z átomos de carbono y el grupo alcoxi unido a un átomo de carbono del primer grupo alcoxi contiene w a x átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃) incluyen 2-metoxietoxi y 3-metoxipropoxi. Se prefiere el 2-metoxietoxi.

❖ El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo en el que el hidrógeno se ha reemplazado con un grupo alcoxi tal como se definió con anterioridad que contiene de dos a cuatro átomos de carbono y en el que uno de los átomos de carbono posee un grupo hidroxilo. La expresión "alcoxicarbonilo (C_x-C_y)" (siendo x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxicarbonilo como se definió con anterioridad, en el que el grupo alcoxi contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono además del átomo de carbono que posee el grupo oxo. Los ejemplos representativos de grupos alcoxicarbonilo (C₁-C₄) incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *n*-butoxicarbonilo. Se prefiere el metoxicarbonilo.

❖ El término "cicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a una porción de hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. La expresión "cicloalquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y un número entero) se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió con anterioridad, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo (C₃-C₆) contiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo (C₃-C₆) incluyen, entre otros, ciclopropilo y ciclopentilo.

❖ El término "cicloalquilmetoxi", solo o en combinación, se refiere a un grupo metoxi en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo como se definió con anterioridad. La expresión "cicloalquilmetoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y un número entero) se refiere a un grupo cicloalquilmetoxi como se definió con anterioridad, en el que el grupo cicloalquilo contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo "cicloalquilmetoxi (C₃-C₆)" es un grupo cicloalquilmetoxi en el que el grupo cicloalquilo contiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilmetoxi (C₃-C₆) incluyen, entre otros, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi. Se prefiere el ciclobutilmetoxi.

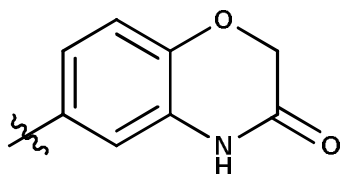
❖ El término "halógeno" se refiere flúor, cloro, bromo o yodo, y preferentemente a flúor o cloro, y con mayor preferencia a flúor.

❖ La expresión "resistente a la quinolona", cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual el ciprofloxacina posee una Concentración Inhibitoria Mínima de por lo menos 16 mg/l (dicha Concentración Inhibitoria Mínima se mide con el procedimiento convencional que se describe en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006)).

❖ El término "resistente a la metilicina", cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual la metilicina posee una Concentración Inhibitoria Mínima de por lo menos 16 mg/l (dicha Concentración Inhibitoria Mínima se mide con el procedimiento convencional que se describe en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos, 2006).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del presente compuesto y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Tales sales incluyen sales de adición básicas y/o ácidas orgánicas o inorgánicas de acuerdo con la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el presente compuesto. Para referencias, ver por ejemplo '*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.*', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) y '*Pharmaceutical Salts and Co-crystals*', Johan Wouters and Luc Quééré (Eds.), RSC Publishing (2012).

En este texto, un enlace interrumpido por una línea ondulada ilustra un punto de unión del radical dibujado al resto de la molécula. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación

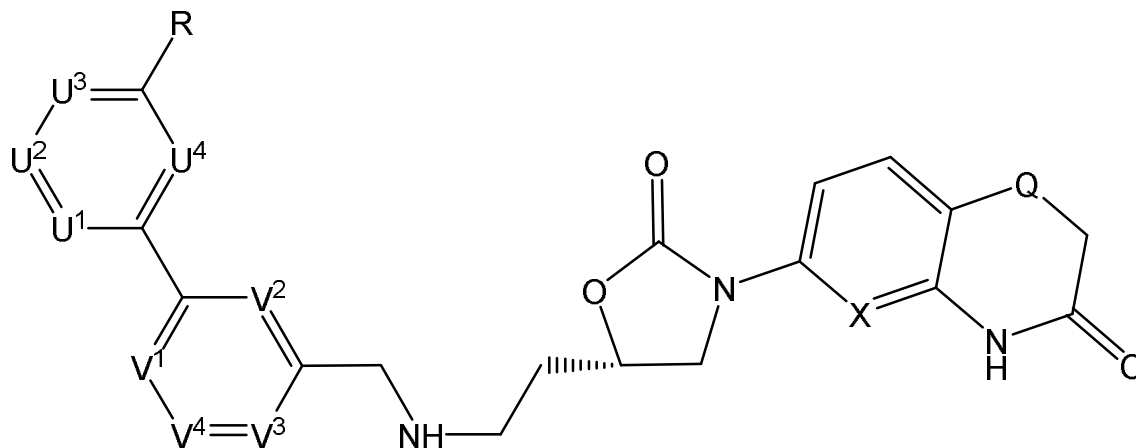


es el grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo.

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

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

2) Una segunda realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 1) en la que la línea de puntos "-----" se encuentra ausente, que son también compuestos de la fórmula I_{E1}

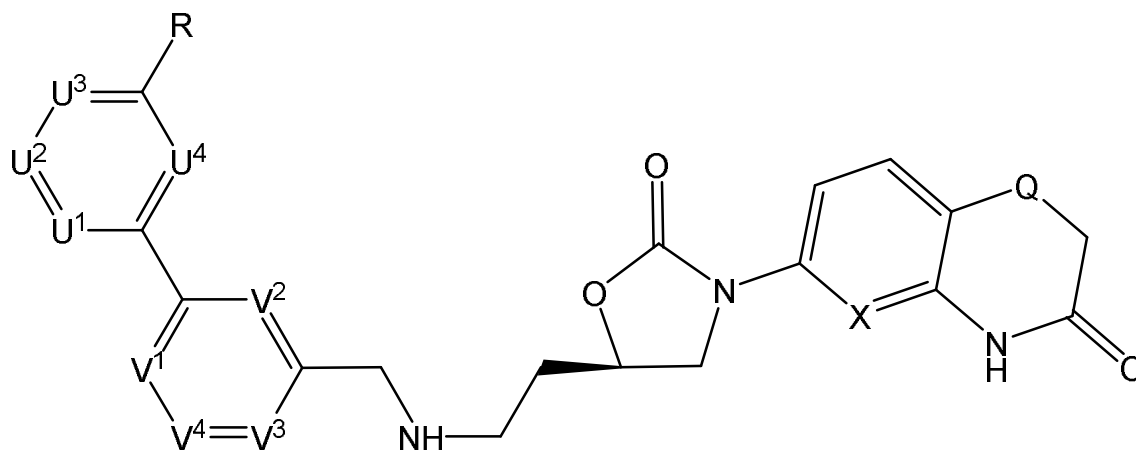


15

I_{E1}

en la que la configuración total del carbono asimétrico del anillo de oxazolidinona es como se ilustra en la fórmula I_{E1} [es decir, la configuración total del carbono asimétrico del anillo de oxazolidinona es (S)].

3) Una tercera realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 1) en la que la línea de puntos "-----" se encuentra ausente, que también son compuestos de la fórmula I_{E2}

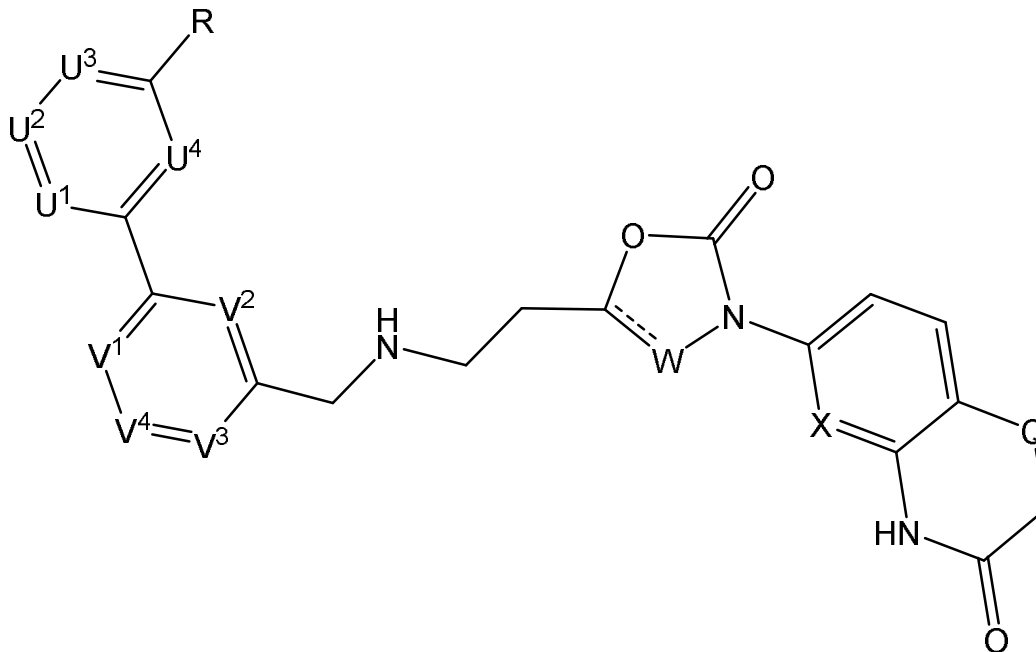


20

I_{E2}

en la que la configuración total del carbono asimétrico del anillo de oxazolidinona se ilustra en la fórmula I_{E2} [es decir, la configuración total del carbono asimétrico del anillo de oxazolidinona es (R)].

4) En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de la fórmula I_{CE}



5

I_{CE}

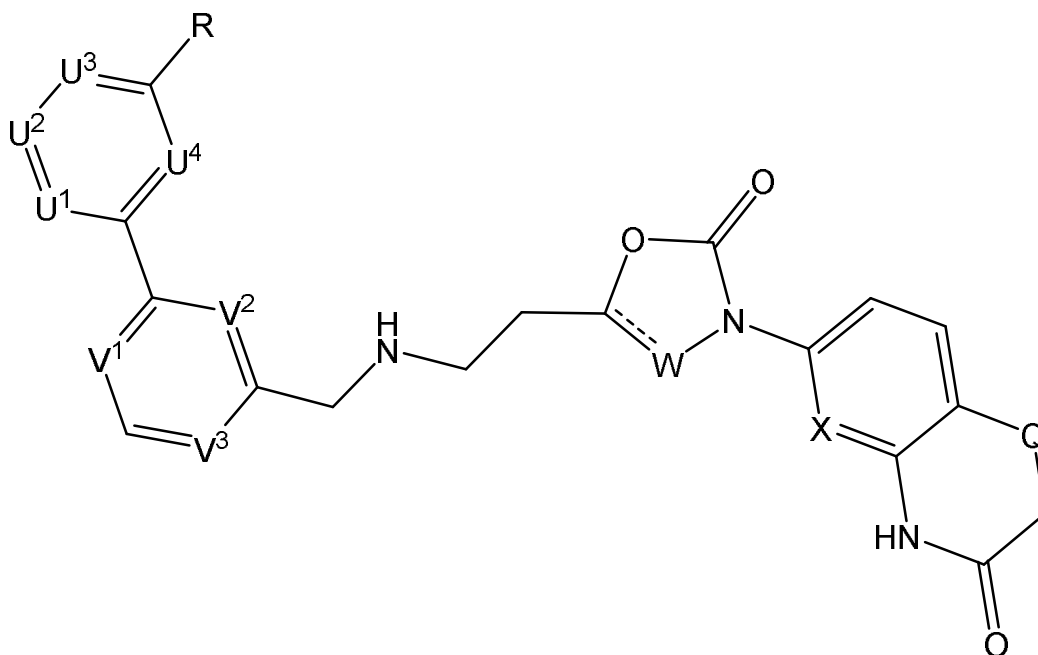
en la que

- R representa H, ciano, alcoxi (C₁-C₃), cianometoxi, cicloalquilmetoxi (C₃-C₆), hidroxialcoxi (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), 2-etoxi-2-oxoetoxi, 2-(metilamino)-2-oxoetoxi, (1-cianociclobutil)metoxi, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo o (3,4-dihidroxiciclopentil)metoxi;
- U¹ representa CR¹, U² representa CR², U³ representa CR³, U⁴ representa CR⁴, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶, V³ representa CR⁷ y V⁴ representa CH, o U¹ representa N, U² representa CR², U³ representa CR³, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶ y cada uno de U⁴, V³ y V⁴ representa CH, o U² representa N, U¹ representa CR¹, U³ representa CR³, y cada uno de U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o U⁴ representa N, U¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶ y cada uno de U², U³, V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U² representa N, U³ representa CR³, V¹ representa CR⁵, y cada uno de U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U³ representa N y cada uno de U², U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U⁴ representa N, U² representa CR² y cada uno de U³, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U² y U³ representa N y cada uno de U¹, U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U² y U⁴ representa N y cada uno de U¹, U³, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U³ y U⁴ representa N, U² representa CR² y cada uno de U¹, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹, U³ y U⁴ representa N, U² representa CR² y cada uno de V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o V¹ representa N, U¹ representa CR¹ y cada uno de U², U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o V² representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹, V³ y V⁴ representa CH, o V³ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹, V² y V⁴ representa CH, o V⁴ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹, V² y V³ representa CH, o cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de V¹ y V² representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de V¹ y V⁴ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V² y V³ representa CH, o cada uno de V² y V⁴ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V³ representa CH, o cada uno de V³ y V⁴ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V² representa CH, o cada uno de U¹, U² y V³ representa N y cada uno de U³, U⁴, V¹, V² y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹, U² y V⁴ representa N y cada uno de U³, U⁴, V¹, V² y V³ representa CH;
- R¹ representa H, ciano, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃);
- R² representa H, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃);
- R³ representa H, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃) o carboxamido;
- R⁴ representa H o alcoxi (C₁-C₃);
- R⁵ representa H, hidroxilo o halógeno;
- R⁶ representa H, hidroxilo o halógeno;
- R⁷ representa H;
- la línea de puntos "-----" representa un enlace o se encuentra ausente;

W representa CH o N cuando la línea de puntos "-----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de puntos "-----" se encuentra ausente;
 X representa CH o N; y
 Q representa O o S;

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

5) La invención se refiere notablemente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 1) que son también compuestos de la fórmula I_P



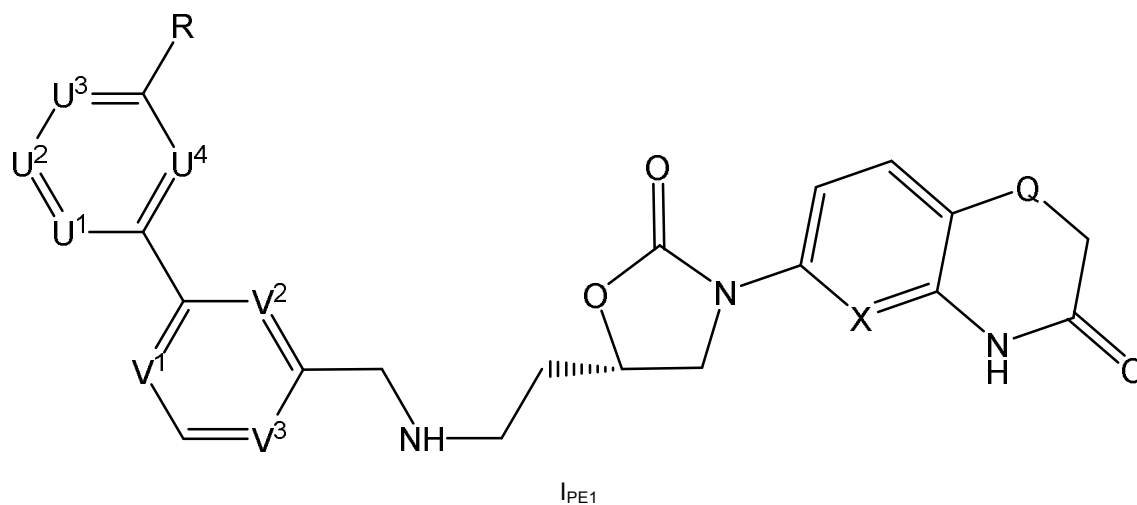
I_P

10 en la que

R representa H, alcoxi (C₁-C₃) o ciano;
 U¹ representa N o CR¹, U² representa N o CR², U³ representa N o CR³ y U⁴ representa N o CR⁴, y se entiende que como máximo tres de U¹, U², U³ y U⁴ pueden representar N al mismo tiempo;
 V¹ representa N o CR⁵, V² representa N o CR⁶ y V³ representa N o CR⁷, y se entiende que como máximo uno de V¹, V² y V³ puede representar N al mismo tiempo;
 R¹ representa H, hidroxi o ciano;
 R² representa H, hidroxi o alcoxi (C₁-C₃);
 R³ representa H, hidroxi, alcoxi (C₁-C₃) o carboxamido;
 R⁴ representa H;
 R⁵ representa H o halógeno (notablemente H o flúor);
 R⁶ representa H o halógeno (notablemente H o flúor);
 R⁷ representa H;
 la línea de puntos "-----" representa un enlace o se encuentra ausente;
 W representa CH o N cuando la línea de puntos "-----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de puntos "-----" se encuentra ausente;
 X representa CH o N; y
 Q representa O o S;

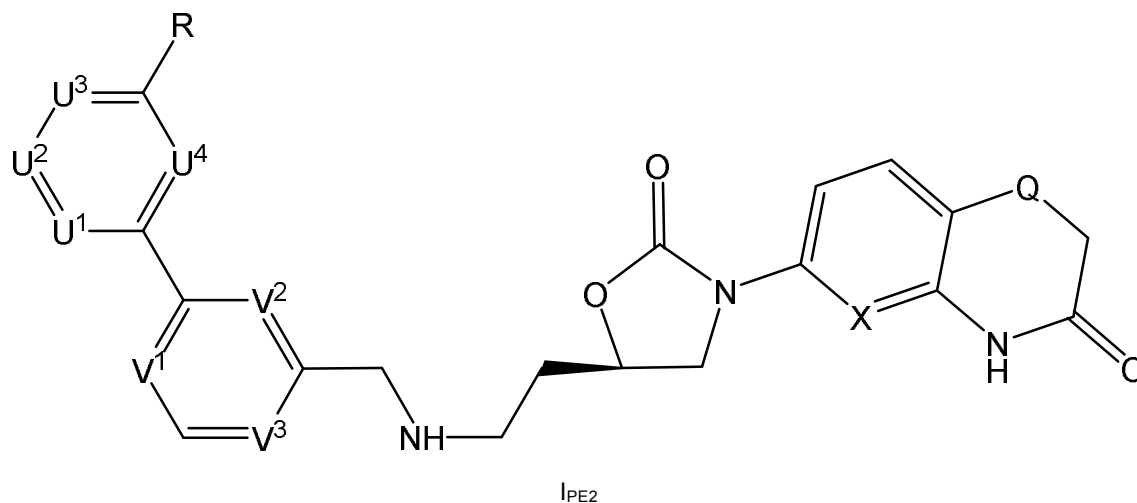
y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I_P.

6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I_P de acuerdo con la realización 5) en la que la línea de puntos "-----" se encuentra ausente, que son también compuestos de la fórmula I_{PE1}



en la que la configuración total del carbono asimétrico del anillo de oxazolidinona es tal como se ilustra en la fórmula I_{PE1} [es decir, la configuración total del carbono asimétrico del anillo de oxazolidinona es (S)].

- 5) 7) Aún una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I_P de acuerdo con la realización 5) en la que la línea de puntos "-----" se encuentra ausente, que también son compuestos de la fórmula I_{PE2}



- 10) en la que la configuración total del carbono asimétrico del anillo de oxazolidinona es tal como se ilustra en la fórmula I_{PE2} [es decir, la configuración total del carbono asimétrico del anillo de oxazolidinona es (R)].

8) De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones 1), 4) o 5) serán de tal manera que la línea de puntos "-----" se encuentra ausente.

- 15) 9) De acuerdo con el otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones 1), 4) o 5) serán de tal manera que la línea de puntos "-----" representa un enlace.

10) De acuerdo con una sub realización de la realización 9), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 9) serán de tal manera que W representa CH.

11) De acuerdo con la otra sub realización de la realización 9), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 9) serán de tal manera que W representa N.

- 20) 12) De acuerdo con una variante principal de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en las realizaciones 1) a 11) serán de tal manera que X representa CH.

13) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 12) serán de manera que Q representa S.

- 25) 14) De acuerdo con la otra variante principal de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en las realizaciones 1) a 11) serán de tal manera que X es N.

- 15) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 14) serán de tal manera que Q es O.
- 5 16) Una realización en particular de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en las realizaciones 1) a 11) en las que X representa CH y Q representa S o X representa N y Q representa O.
- 17) De acuerdo con una realización principal de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en las realizaciones 1) a 16) serán de tal manera que ninguno de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 , si se encuentra presente, representa N.
- 10 18) Una sub realización de la realización 17) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 17) en la que ninguno de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representa N.
- 19) Otra sub realización de la realización 17) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 17) en la que uno de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representa N.
- 20) Una sub realización adicional de la realización 17) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 17) en la que dos de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representan N.
- 15 21) Incluso una sub realización adicional de la realización 17) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 17) en la que tres de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representan N.
- 22) De acuerdo con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en las realizaciones 1) a 16) serán de tal manera que uno de V^1 , V^2 y V^3 representa N y V^4 , si se encuentra presente, representa CH.
- 20 23) Una sub realización de la realización 22) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 22) en la que ninguno de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representa N.
- 24) Otra sub realización de la realización 22) se refiere a los compuestos de la fórmula I tal como se define en la realización 22) en la que uno de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representa N.
- 25 25) De acuerdo incluso con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de la fórmula I tal como se define en las realizaciones 1) a 16) serán de tal manera que uno de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 representa N.
- 26) Una sub realización de la realización 25) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 25) en la que ninguno de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representa N.
- 27) Otra sub realización de la realización 25) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 25) en la que uno de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representa N.
- 30 28) Incluso otra sub realización de la realización 25) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 25) en la que dos de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representan N.
- 29) En particular, los compuestos de la fórmula I de la realización 28) serán de tal manera que U^1 y U^2 cada uno representa N y uno de V^3 y V^4 también representa N.
- 35 30) De acuerdo incluso con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en las realizaciones 1) a 16) serán de tal manera que dos de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 representan N.
- 31) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 30) serán de tal manera que cada uno de U^1 , U^2 , U^3 y U^4 representa CH.
- 32) De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 31) serán de tal manera que R representa H.
- 40 33) De acuerdo incluso con una realización adicional de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 31) serán de tal manera que R es diferente de H.
- 34) De acuerdo con una variante de la realización 33), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 33) serán de tal manera que R representa alcoxi (C_1 - C_3) o ciano.
- 45 35) De acuerdo con una sub realización de la realización 34), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 34) serán de tal manera que R representa alcoxi (C_1 - C_3) (y en particular metoxi).
- 36) De acuerdo con la otra sub realización de la realización 34), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 34) serán de tal manera que R representa ciano.
- 37) De acuerdo con otra variante de la realización 33), los compuestos de la fórmula I como se define en la

realización 33) serán de tal manera que R representa cianometoxi, hidroxialcoxi (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃), 2-etoxi-2-oxoetoxi o 2-(metilamino)-2-oxoetoxi.

38) De acuerdo incluso con otra variante de la realización 33), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 33) serán de tal manera que R representa alcoxi (C₁-C₄)carbonilo.

5 39) De acuerdo con incluso otra variante de la realización 33), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 33) serán de tal manera que R representa cicloalquilmetoxi (C₃-C₆), (1-cianociclobutil)metoxi o (3,4-dihidroxiciclopentil)metoxi.

40) De acuerdo incluso con otra variante de la realización 33), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 33) serán de tal manera que R representa 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.

10 41) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I como se define en las realizaciones 1) a 16) serán de tal manera que los respectivos significados de R, U¹, U², U³, U⁴, V¹, V² y V³ son de la siguiente manera:

❖ R representa H, U³ representa CR³ en el que R³ es metoxi y U¹, U², U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH; o

15 ❖ R representa H, U² representa N, U³ representa CR³ en el que R³ es metoxi y U¹, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH; o

20 ❖ R representa metoxi y U¹, U², U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U¹ representa CR¹ en el que R¹ es ciano y U², U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U² representa CR² en el que R² es hidroxil y U¹, U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U³ representa CR³ en el que R³ es hidroxil o carboxamido y U¹, U², U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U¹, U², U³, U⁴, V² y V³ cada uno representa CH y V¹ representa CR⁵ en el que R⁵ es flúor, o también U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V³ cada uno representa CH y V² representa CR⁶ en el que R⁶ es flúor; o

25 ❖ R representa metoxi y U¹ representa N y U², U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U² representa N y U¹, U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U⁴ representa N, V² representa CH o N y U¹, U², U³, V¹ y V³ cada uno representa CH, o V¹ representa N y U¹, U², U³, U⁴, V² y V³ cada uno representa CH, o V² representa N y U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V³ cada uno representa CH, o V³ representa N y U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V² cada uno representa CH, o U¹ y U² cada uno representa N y U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U¹ y U³ cada uno representa N y U², U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U¹ y U⁴ cada uno representa N, U² representa CH o CR² en el que R² es metoxi y U³, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U² y U⁴ cada uno representa N y U¹, U³, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U³ y U⁴ cada uno representa N, U² representa CR² en el que R² es metoxi y U¹, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o también U¹, U³ y U⁴ cada uno representa N, U² representa CR² en el que R² es metoxi y V¹, V² y V³ cada uno representa CH; o

30 ❖ R representa ciano y U¹, U², U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U¹ representa CR¹ en el que R¹ es hidroxil y U², U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o también U² representa CR² en el que R² es metoxi y U¹, U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH; o también

35 ❖ R representa ciano y U¹ representa N, U² representa CR² en el que R² es metoxi y U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U² representa N, U¹ representa CH o CR¹ en el que R¹ es hidroxil y U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U⁴ representa N y U¹, U², U³, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o también V¹ representa N, U¹ representa CR¹ en el que R¹ es H o hidroxil y U², U³, U⁴, V² y V³ cada uno representa CH.

40 42) Más preferentemente, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 41) serán de tal manera que:

45 ❖ R representa metoxi y U¹ representa N y U², U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U² representa N y U¹, U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U⁴ representa N, V² representa CH o N y U¹, U², U³, V¹ y V³ cada uno representa CH, o U¹ y U² cada uno representa N y U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U¹ y U³ cada uno representa N y U², U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U¹ y U⁴ cada uno representa N, U² representa CH o CR² en el que R² es metoxi y U³, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U² y U⁴ cada uno representa N y U¹, U³, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U³ y U⁴ cada uno representa N, U² representa CR² en el que R² es metoxi y U¹, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o también U¹, U³ y U⁴ cada uno representa N, U² representa CR² en el que R² es metoxi y V¹, V² y V³ cada uno representa CH; o

50 ❖ R representa ciano y U¹ representa N, U² representa CR² en el que R² es metoxi y U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o U² representa N, U¹ representa CH o CR¹ en el que R¹ es hidroxil y U³, U⁴, V¹, V² y V³ cada uno representa CH, o también U⁴ representa N y U¹, U², U³, V¹, V² y V³ cada uno representa CH.

55

43) Una realización preferida de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 5), en la que:

- ❖ la línea de puntos "-----" se encuentra ausente y W representa CH₂ o la línea de puntos "-----" es un enlace y W representa CH;
- ❖ R representa metoxi o ciano;
- ❖ U², U³ o U⁴ cada uno representa CH y U¹ representa CR¹ en el que R¹ representa H o hidroxilo, o U¹ representa N, U² representa CR², U³ representa CR³ y U⁴ representa CR⁴, o U¹ representa CR¹, U² representa N, U³ representa CR³ y U⁴ representa CR⁴, o U¹ representa CR¹, U² representa CR², U³ representa N y U⁴ representa CR⁴, o U¹ representa CR¹, U² representa CR², U³ representa CR³ y U⁴ representa N, o también U¹ y U² representan N y U³ y U⁴ representan CH; y
- ❖ V¹ representa CH o N y V² y V³ cada uno representa CH.

44) De acuerdo con una sub realización de la realización 43), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 43) serán de tal manera que R representa metoxi.

45) De acuerdo con la otra sub realización de la realización 43), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 43) serán de tal manera que R representa ciano.

46) De acuerdo con una sub realización más preferida, los compuestos de acuerdo con la realización 43) serán de tal manera que R representa ciano, U¹ representa CR¹ en el que R¹ representa H o hidroxilo y V¹ representa CH o N (y en particular de manera que R representa ciano, U¹ representa CR¹ en el que R¹ representa hidroxilo, V¹ representa N).

47) De acuerdo con otra sub realización más preferida, los compuestos de acuerdo con la realización 43) serán de tal manera que:

- ❖ R representa metoxi;
- ❖ U¹ representa N, U² representa CR² en el que R² representa H o metoxi y U³ y U⁴ cada uno representa CH, o U² representa N y U¹, U³ y U⁴ cada uno representa CH, o U³ representa N, U² representa CR² en el que R² representa H o metoxi, y U¹ y U⁴ cada uno representa CH, o U⁴ representa N, U² representa CR² en el que R² representa H o metoxi, y U¹ y U³ cada uno representa CH,

48) De acuerdo incluso con otra sub realización más preferida, los compuestos de acuerdo con la realización 43) serán de tal manera que R representa metoxi, U¹ y U² cada uno representa N y U³ y U⁴ cada uno representa CH.

49) Una realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 31) en las que R representa H, metoxi o ciano.

50) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 1) o 4) serán de tal manera que:

- ❖ R representa H, ciano o alcoxi (C₁-C₃);
- ❖ U¹ representa CR¹, U² representa CR², U³ representa CR³, U⁴ representa CR⁴, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶, V³ representa CR⁷ y V⁴ representa CH, o U¹ representa N, U² representa CR², U³ representa CR³, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶ y cada uno de U⁴, V³ y V⁴ representa CH, o U² representa N, U¹ representa CR¹, U³ representa CR³, y cada uno de U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o U⁴ representa N, U¹ representa CR¹, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶ y cada uno de U², U³, V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U² representa N, U³ representa CR³, V¹ representa CR⁵ y cada uno de U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U³ representa N y cada uno de U², U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U⁴ representa N, U² representa CR² y cada uno de U³, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U² y U³ representa N y cada uno de U¹, U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U² y U⁴ representa N y cada uno de U¹, U³, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o V¹ representa N, U¹ representa CR¹ y cada uno de U², U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o V² representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹, V³ y V⁴ representa CH, o V³ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹, V² y V⁴ representa CH, o V⁴ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹, V² y V³ representa CH, o cada uno de U⁴ y V¹ representa N y cada uno de U¹, U², U³, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de V² y V⁴ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V³ representa CH, o cada uno de V³ y V⁴ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V² representa CH, o cada uno de U¹, U² y V³ representa N y cada uno de U³, U⁴, V¹, V² y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹, U² y V⁴ representa N y cada uno de U³, U⁴, V¹, V² y V³ representa CH;
- ❖ R¹ representa H, ciano o hidroxilo;
- ❖ R² representa H, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃);
- ❖ R³ representa H, ciano, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃);
- ❖ R⁴ representa H;
- ❖ R⁵ representa H o hidroxilo;
- ❖ R⁶ representa H o hidroxilo;
- ❖ R⁷ representa H;

- ❖ la línea de puntos "-----" representa un enlace o se encuentra ausente;
- ❖ W representa CH o N cuando la línea de puntos "-----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de puntos "-----" se encuentra ausente;
- ❖ X representa CH o N; y
- ❖ Q representa O o S.

51) Más preferentemente, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 1) o 4) serán de tal manera que:

- ❖ R representa H, ciano o alcoxi (C₁-C₃);
- ❖ U¹ representa CR¹, U² representa CR², U³ representa CR³, U⁴ representa CR⁴, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶, V³ representa CR⁷ y V⁴ representa CH, o U¹ representa N, U² representa CR², U³ representa CR³, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶ y cada uno de U⁴, V³ y V⁴ representa CH, o U² representa N, U¹ representa CR¹, U³ representa CR³, y cada uno de U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o U⁴ representa N, U¹ representa CR¹, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶ y cada uno de U², U³, V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U² representa N, U³ representa CR³, V¹ representa CR⁵ y cada uno de U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U⁴ representa N, U² representa CR² y cada uno de U³, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U² y U³ representa N y cada uno de U¹, U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U² y U⁴ representa N y cada uno de U¹, U³, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o V¹ representa N, U¹ representa CR¹ y cada uno de U², U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de V³ y V⁴ representa N y cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V² representa CH, o cada uno de U¹, U² y V³ representa N y cada uno de U³, U⁴, V¹, V² y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹, U² y V⁴ representa N y cada uno de U³, U⁴, V¹, V² y V³ representa CH;
- ❖ R¹ representa H, ciano o hidroxilo;
- ❖ R² representa H o alcoxi (C₁-C₃);
- ❖ R³ representa H o alcoxi (C₁-C₃);
- ❖ R⁴ representa H;
- ❖ R⁵ representa H o hidroxilo;
- ❖ R⁶ representa H o hidroxilo;
- ❖ R⁷ representa H;
- ❖ la línea de puntos "-----" representa un enlace o se encuentra ausente;
- ❖ W representa CH o N cuando la línea de puntos "-----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de puntos "-----" se encuentra ausente;
- ❖ X representa CH o N; y
- ❖ Q representa O o S.

52) Incluso más preferentemente, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 1) o 4) serán de tal manera que:

- ❖ R representa H, ciano o metoxi;
- ❖ U¹ representa CR¹, U² representa CR², U³ representa CR³, U⁴ representa CR⁴, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶, V³ representa CR⁷ y V⁴ representa CH, o U¹ representa N, U² representa CR², U³ representa CR³, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶ y cada uno de U⁴, V³ y V⁴ representa CH, o U² representa N, U¹ representa CR¹, U³ representa CR³, y cada uno de U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o U⁴ representa N, U¹ representa CR¹, V¹ representa CR⁵, V² representa CR⁶ y cada uno de U², U³, V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U² representa N, U³ representa CR³, V¹ representa CR⁵ y cada uno de U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U² y U⁴ representa N y cada uno de U¹, U³, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o V¹ representa N, U¹ representa CR¹ y cada uno de U², U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹, U² y V³ representa N y cada uno de U³, U⁴, V¹, V² y V⁴ representa CH;
- ❖ R¹ representa H o hidroxilo;
- ❖ R² representa H;
- ❖ R³ representa H;
- ❖ R⁴ representa H;
- ❖ R⁵ representa H o hidroxilo;
- ❖ R⁶ representa H o hidroxilo;
- ❖ R⁷ representa H;
- ❖ la línea de puntos "-----" representa un enlace o se encuentra ausente;
- ❖ W representa CH cuando la línea de puntos "-----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de puntos "-----" se encuentra ausente;
- ❖ X representa CH o N; y
- ❖ Q representa O o S.

53) En una forma particularmente preferida, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 1) o 4) serán de tal manera que:

- ❖ R representa ciano o metoxi;
- ❖ cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o U¹ representa N, V¹ representa CR⁵ en el que

R⁵ es hidroxilo, y cada uno de U², U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o U⁴ representa N, V¹ representa CR⁵ en el que R⁵ es hidroxilo, y cada uno de U¹, U², U³, V², V³ y V⁴ representa CH, o U⁴ representa N, V² representa CR⁶ en el que R⁶ es hidroxilo, y cada uno de U¹, U², U³, V¹, V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U² representa N, V¹ representa CR⁵ en el que R⁵ es H o hidroxilo, V¹ representa CR⁵ y cada uno de U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o V¹ representa N, U¹ representa CR¹ en el que R¹ es hidroxilo y cada uno de U², U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹, U² y V³ representa N y cada uno de U³, U⁴, V¹, V² y V⁴ representa CH,;

- ❖ la línea de puntos "-----" representa un enlace o se encuentra ausente;
- ❖ W representa CH cuando la línea de puntos"-----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de puntos"-----" se encuentra ausente;
- ❖ X representa CH o N; y
- ❖ Q representa O o S.

54) Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 53) así como también a compuestos marcados isotópicamente, en especial los compuestos marcados ²H (deuterio) de la fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 53), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones 1) a 53) excepto que uno o más átomos se ha o han reemplazado por uno que posee el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra generalmente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente los compuestos marcados ²H (deuterio) de la fórmula I y las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos se encuentran por lo tanto dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, lo cual resulta, por ejemplo, en el aumento de la vida media *in vivo*, reducción de la necesidad de dosis, o una mejora en el perfil de seguridad. En una variante de la invención, los compuestos de la fórmula I no se encuentran marcados isotópicamente, o se encuentran marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula I pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en el presente documento continuación, pero mediante el uso utilización de la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales iniciales adecuados.

55) Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de la fórmula I como se define en la realización 1) o 5):

- 6-((R)-5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 2-metoxi-6-[3-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil]-fenil]-isonicotinonitrilo;
- 3'-{(2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-bifenil-3-carbonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 3'-{(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-bifenil-3-carbonitrilo;
- 6-((R)-5-{2-[(4'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(4'-hidroxilo-3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 5-metoxi-3'-{(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-bifenil-2-carbonitrilo;
- 5-metoxi-3'-{(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-bifenil-3-carbonitrilo;
- 6-((R)-5-{2-[(3'-hidroxilo-5'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(6-fluoro-3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(2-fluoro-3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(3-(5-metoxi-piridin-3-il)-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 5-[3-{(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-fenil]-nicotinonitrilo;
- 6-[3-{(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 6-hidroxilo-5-[3-{(2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-fenil]-nicotinonitrilo;
- 6-[(R)-5-(2-{[6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[(R)-5-(2-{[4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(6'-metoxi-[2,2']bipiridinil-6-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(3-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(3-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(3-(6-metoxi-pirazin-2-il)-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(3-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

- 6-((R)-5-{2-[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 5 - amida del ácido 3-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-4-carboxílico;
- 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-fc][1,4]oxazin-3-ona;
- 10 - 5-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo;
- 3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-fe][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
- 6-(5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 15 - 6-(5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
- 5-metoxi-3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo;
- 20 - 4-hidroxi-3-[4-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-piridin-2-il]-benzonitrilo;
- 6-[(R)-5-(2-{{2-[(3-metoxi-fenil)-piridin-4-ilmetil]-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 25 - 5-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo; y
- 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
- 30 - 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-hidroxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
- 35 - 3-[4-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-piridin-2-il]-benzonitrilo;

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

- 56) También se prefiere en particular los siguientes compuestos de la fórmula I tal como se define en la realización 1):
- 2-hidroxi-6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-fenil]-isonicotinonitrilo;
 - 40 - 6-((S)-5-{2-[(3',4'-dimetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
 - 3-[4-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino}-metil)-piridin-2-il]-benzonitrilo;
 - 6-((S)-5-{2-[(3'-ciclobutilmetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
 - 45 - 6-(5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
 - 5-metoxi-3'-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo;
 - 50 - 6-[(S)-5-(2-{{3'-[3-hidroxi-propoxi]-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-[(S)-5-(2-{{3'-[2-metoxi-etoxi]-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((S)-5-{2-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
 - 55 - 3'-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
 - 6-[(S)-5-(2-{{3-[(RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-piridin-2-il]-bencilamino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
 - 60 - 6-((S)-5-{2-[(3'-ciclopropilmetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridazin-4-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
 - 5-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-fenil]-piridazina-3-carbonitrilo;

- 6-[2-hidroxi-3-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 2-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-nicotinonitrilo;
- 5 - 6-((S)-5-{2-[(3'-hidroxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[(2',5'-dimetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- [3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-iloxi]-acetonitrilo;
- 10 - 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-4-carbonitrilo;
- 6-[(S)-5-(2-[(3'-(4-hidroxi-butoxi)-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- éster etílico del ácido [3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-iloxi]-acético;
- 15 - 6-[(S)-5-(2-[3-[6-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-ciclopentilmetoxi]-piridin-2-il)-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[(3'-etoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 1-[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-iloximetil]-ciclobutanocarbonitrilo;
- 20 - 6-[(R)-5-(2-[(5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-ilmetil)-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 3-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 6-(5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 25 - 3-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-4-carbonitrilo;
- 6-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-carbonitrilo;
- 30 - 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-carboxílico éster metílico del ácido;
- *N*-metil-2-[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-iloxi]-acetamida;
- 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 35 - 6-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridazina-4-carbonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-carbonitrilo;
- 40 - 6-(5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[3-(5-etoxi-piridin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 45 - 3-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-2-carbonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[(6'-metoxi-[2,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[2-hidroxi-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 50 - 6-((S)-5-{2-[4-hidroxi-3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 55 - 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-pirazin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[2-hidroxi-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 60 - 6-[2-hidroxi-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 65 - 6-[2-hidroxi-3-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;

- 5 - 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
 5 - 6-((S)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
 - 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
 10 - 6-((S)-5-{2-[4-hidroxi-3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-[(S)-5-(2-[[2-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-[(S)-5-(2-[[5-(3-metoxi-fenil)-piridazin-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 15 - 6-[(S)-5-(2-[[6-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-[(S)-5-(2-[[6-(3-metoxi-fenil)-piridazin-4-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 20 - 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 25 - (S)-6-(5-(2-((4-hidroxi-3-(6-metoxipiridin-2-il)bencil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
 - (S)-6-(5-(2-(((5-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-il)metil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
 - (S)-6-(5-(2-(((4-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)metil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- 30 así como también las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

57) La invención además se refiere a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización 1) los cuales se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos que se detallan en la realización 55) y los compuestos que se detallan en la realización 56). En particular, también se refiere a los grupos de compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consiste en los compuestos que se detallan en la realización 55) y los compuestos que se detallan en la realización 56), grupos de compuestos que además corresponden a una de las realizaciones 2) a 53), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos. La invención además se refiere a cualquier compuesto individual de la fórmula I seleccionado del grupo que consiste en los compuestos que se detallan en la realización 55) y los compuestos que se detallan en la realización 56), y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tal compuesto individual.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, es decir, de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 57) anteriores, son adecuados para el uso como compuestos activos quimioterapéuticos en la medicina humana y veterinaria y como sustancias para preservar materiales orgánicos e inorgánicos en particular todos los tipos de materiales orgánicos, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención son particularmente activos contra bacterias y organismos del tipo bacterias. Por lo tanto, pueden ser particularmente adecuados en la medicina humana y veterinaria para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas provocadas por estos patógenos así como también trastornos relacionados a infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, y mastoiditis relacionadas a la infección mediante *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas a la infección mediante *Streptococcus pyogenes*, estreptococos Grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas a la infección mediante *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre o tejido, con la inclusión de endocarditis y osteomielitis, provocadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Enterococcus durans*, con la inclusión de cepas resistentes a antibacterianos conocidos como, entre otros, beta-lactámicos, vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloramfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones y abscesos no complicados de tejidos blandos y la piel, y fiebre puerperal relacionada a la infección mediante *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, estreptococo grupos C-F (estreptococos de colonia diminuta), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones agudas no complicadas del tracto urinario relacionadas a la infección mediante *S. aureus*, especies de estafilococos coagulasa negativos, o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis;

enfermedades de transmisión sexual relacionadas a la infección mediante *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades de toxinas relacionadas a la infección mediante *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de shock tóxico), o estreptococos Grupos A, B y C; úlceras relacionadas a la infección mediante *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados a la infección mediante *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada a la infección mediante *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionada a la infección mediante *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada a la infección mediante *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones provocadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, o *Mycobacterium chelonae*; gastroenteritis relacionada a la infección mediante *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados a la infección mediante *Cryptosporidium* spp.; infección odontológica relacionada a la infección mediante estreptococos viridans; tos persistente relacionada a la infección mediante *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada a la infección mediante *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionadas a la infección mediante *H. pylori* o *C. pneumoniae*.

La lista precedente de infecciones y patógenos debe interpretarse meramente como ejemplos y de ninguna manera como restrictiva.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por lo tanto pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (notablemente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus* o bacterias *Acinetobacter baumannii*, especialmente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus* resistentes a la quinolona o bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona).

En consecuencia, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 57), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden utilizarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones del tejido blando y la piel (ya sea complicadas o no complicadas), neumonía (con la inclusión de neumonía adquirida en el hospital), bacteriemia, endocarditis, infecciones intraabdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones *Clostridium difficile*, infecciones del tracto urinario, infecciones de transmisión sexual, infecciones por cuerpos extraños, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones tóxicas, infecciones oftalmológicas, tuberculosis y enfermedades tropicales (por ejemplo, malaria), y notablemente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones del tejido blando y la piel (ya sea complicadas o no complicadas), neumonía (con la inclusión de neumonía adquirida en el hospital) y bacteriemia.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 57), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden además ser útiles para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para el tratamiento de infecciones mediadas por bacterias Gram positivas (como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium* spp. y *Propionibacterium acnes*), notablemente mediante bacterias Gram positivas seleccionadas del grupo que consiste en *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile* y *Propionibacterium acnes*. En particular, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 57), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus* (especialmente bacterias *Staphylococcus aureus* resistentes a la quinolona).

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 57), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden además ser útiles para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para el tratamiento de infecciones mediadas por bacterias Gram negativas (como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* spp. Con la inclusión de *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis* y *Bacteroides* spp), notablemente por bacterias Gram negativas seleccionadas del grupo que consiste en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Moraxella catarrhalis* y *Neisseria meningitidis*. En particular, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 57), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Acinetobacter baumannii* (especialmente bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona).

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 57), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden además ser útiles para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para el tratamiento de infecciones por protozoos provocadas por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania* spp.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 57), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana (en particular una de las infecciones mencionadas en forma previa, mediadas por bacterias Gram negativas o una de las infecciones mencionadas en forma previa, mediadas por bacterias Gram positivas). Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 57), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana (en particular para la prevención o tratamiento de una de las infecciones mencionadas en forma previa, mediadas por bacterias Gram negativas o una de las infecciones mencionadas en forma previa, mediadas por bacterias Gram positivas). Incluso otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 57), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un medicamento. Incluso un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 57), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.

Así como en los seres humanos, las infecciones bacterianas pueden tratarse mediante la utilización de los compuestos de la fórmula I, I_{E1}, I_{E2}, I_{CE}, I_P, I_{PE1} o I_{PE2} (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies como porcinos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves.

La presente invención también se refiere a sales farmacológicamente aceptables y a composiciones y formulaciones de los compuestos de la fórmula I, I_{E1}, I_{E2}, I_{CE}, I_P, I_{PE1} o I_{PE2}.

Debe entenderse que toda referencia a un compuesto de la fórmula I, I_{E1}, I_{E2}, I_P, I_{PE1} o I_{PE2} en el presente texto se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según corresponda y sea conveniente.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene por lo menos un compuesto de la fórmula I, I_{E1}, I_{E2}, I_{CE}, I_P, I_{PE1} o I_{PE2} (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el agente activo y, en forma opcional, portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes, y también puede contener antibióticos adicionales conocidos.

Los compuestos de la fórmula I, I_{E1}, I_{E2}, I_{CE}, I_P, I_{PE1} o I_{PE2} y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral o parenteral.

La producción de composiciones farmacéuticas puede realizarse en una forma que será familiar para cualquier experto en la técnica (ver, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) al combinar los compuestos descritos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales. También se desvela un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 57) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En consecuencia, la invención proporciona un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias Gram negativas (en particular una infección bacteriana mediada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, y especialmente por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona) en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 57) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención además provee un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias Gram positivas (en particular una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus*, especialmente por bacterias *Staphylococcus aureus* resistentes a la quinolona) en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 57) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención también pueden utilizarse a los fines de la limpieza, por ejemplo, para retirar bacterias y microbios patógenos de instrumentos quirúrgicos, catéteres e implantes artificiales o para aseptizar una sala o área. Para tales fines, los compuestos de la fórmula I podrían incluirse en una solución o en una formulación en spray.

Por lo tanto, esta invención se refiere a los compuestos de la fórmula I tal como se define en la realización 1), o limitados además en consideración de sus respectivas dependencias por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 57), y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se refiere además al uso de dichos compuestos como medicamentos, especialmente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana, en particular para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias Gram positivas (en particular una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus*, especialmente por bacterias

Staphylococcus aureus resistentes a la quinolona) o para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias Gram negativas (en particular una infección bacteriana mediada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, y especialmente por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona), y notablemente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus* o *Acinetobacter baumannii* resistentes a la quinolona. Las siguientes realizaciones que se refieren a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 1) por lo tanto son posibles y se prevén y describen específicamente en la presente en forma individualizada:

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

ES 2 640 482 T3

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

ES 2 640 482 T3

26+25+12+2+1, 26+25+12+3+1, 26+25+12+4+1, 26+25+12+5+1, 26+25+12+6+5+1, 26+25+12+7+5+1,
 26+25+12+8+1, 26+25+12+8+4+1, 26+25+12+8+5+1, 26+25+12+9+1, 26+25+12+9+4+1, 26+25+12+9+5+1,
 26+25+12+10+9+1, 26+25+12+10+9+4+1, 26+25+12+10+9+5+1, 26+25+12+11+9+1, 26+25+12+11+9+4+1,
 26+25+12+11+9+5+1, 26+25+14+1, 26+25+14+2+1, 26+25+14+3+1, 26+25+14+4+1, 26+25+14+5+1,
 5 26+25+14+6+5+1, 26+25+14+7+5+1, 26+25+14+8+1, 26+25+14+8+4+1, 26+25+14+8+5+1, 26+25+14+9+1,
 26+25+14+9+4+1, 26+25+14+9+5+1, 26+25+14+10+9+1, 26+25+14+10+9+4+1, 26+25+14+10+9+5+1,
 26+25+14+11+9+1, 26+25+14+11+9+4+1, 26+25+14+11+9+5+1, 26+25+16+1, 26+25+16+2+1, 26+25+16+3+1,
 26+25+16+4+1, 26+25+16+5+1, 26+25+16+6+5+1, 26+25+16+7+5+1, 26+25+16+8+1, 26+25+16+8+4+1,
 26+25+16+8+5+1, 26+25+16+9+1, 26+25+16+9+4+1, 26+25+16+9+5+1, 26+25+16+10+9+1,
 10 26+25+16+10+9+4+1, 26+25+16+10+9+5+1, 26+25+16+11+9+1, 26+25+16+11+9+4+1, 26+25+16+11+9+5+1,
 27+25+1, 27+25+2+1, 27+25+3+1, 27+25+4+1, 27+25+5+1, 27+25+6+5+1, 27+25+7+5+1, 27+25+8+1,
 27+25+8+4+1, 27+25+8+5+1, 27+25+9+1, 27+25+9+4+1, 27+25+9+5+1, 27+25+10+9+1, 27+25+10+9+4+1,
 27+25+10+9+5+1, 27+25+11+9+1, 27+25+11+9+4+1, 27+25+11+9+5+1, 27+25+12+1, 27+25+12+2+1,
 27+25+12+3+1, 27+25+12+4+1, 27+25+12+5+1, 27+25+12+6+5+1, 27+25+12+7+5+1, 27+25+12+8+1,
 15 27+25+12+8+4+1, 27+25+12+8+5+1, 27+25+12+9+1, 27+25+12+9+4+1, 27+25+12+9+5+1, 27+25+12+10+9+1,
 27+25+12+10+9+4+1, 27+25+12+10+9+5+1, 27+25+12+11+9+1, 27+25+12+11+9+4+1, 27+25+12+11+9+5+1,
 27+25+14+1, 27+25+14+2+1, 27+25+14+3+1, 27+25+14+4+1, 27+25+14+5+1, 27+25+14+6+5+1,
 27+25+14+7+5+1, 27+25+14+8+1, 27+25+14+8+4+1, 27+25+14+8+5+1, 27+25+14+9+1, 27+25+14+9+4+1,
 27+25+14+9+5+1, 27+25+14+10+9+1, 27+25+14+10+9+4+1, 27+25+14+10+9+5+1, 27+25+14+11+9+1,
 20 27+25+14+11+9+4+1, 27+25+14+11+9+5+1, 27+25+16+1, 27+25+16+2+1, 27+25+16+3+1, 27+25+16+4+1,
 27+25+16+5+1, 27+25+16+6+5+1, 27+25+16+7+5+1, 27+25+16+8+1, 27+25+16+8+4+1, 27+25+16+8+5+1,
 27+25+16+9+1, 27+25+16+9+4+1, 27+25+16+9+5+1, 27+25+16+10+9+1, 27+25+16+10+9+4+1,
 27+25+16+10+9+5+1, 27+25+16+11+9+1, 27+25+16+11+9+4+1, 27+25+16+11+9+5+1, 28+25+1, 28+25+2+1,
 28+25+3+1, 28+25+4+1, 28+25+5+1, 28+25+6+5+1, 28+25+7+5+1, 28+25+8+1, 28+25+8+4+1, 28+25+8+5+1,
 25 28+25+9+1, 28+25+9+4+1, 28+25+9+5+1, 28+25+10+9+1, 28+25+10+9+4+1, 28+25+10+9+5+1,
 28+25+11+9+1, 28+25+11+9+4+1, 28+25+11+9+5+1, 28+25+12+1, 28+25+12+2+1, 28+25+12+3+1,
 28+25+12+4+1, 28+25+12+5+1, 28+25+12+6+5+1, 28+25+12+7+5+1, 28+25+12+8+1, 28+25+12+8+4+1,
 28+25+12+8+5+1, 28+25+12+9+1, 28+25+12+9+4+1, 28+25+12+9+5+1, 28+25+12+10+9+1,
 28+25+12+10+9+4+1, 28+25+12+10+9+5+1, 28+25+12+11+9+1, 28+25+12+11+9+4+1, 28+25+12+11+9+5+1,
 30 28+25+14+1, 28+25+14+2+1, 28+25+14+3+1, 28+25+14+4+1, 28+25+14+5+1, 28+25+14+6+5+1,
 28+25+14+7+5+1, 28+25+14+8+1, 28+25+14+8+4+1, 28+25+14+8+5+1, 28+25+14+9+1, 28+25+14+9+4+1,
 28+25+14+9+5+1, 28+25+14+10+9+1, 28+25+14+10+9+4+1, 28+25+14+10+9+5+1, 28+25+14+11+9+1,
 28+25+14+11+9+4+1, 28+25+14+11+9+5+1, 28+25+16+1, 28+25+16+2+1, 28+25+16+3+1, 28+25+16+4+1,
 28+25+16+5+1, 28+25+16+6+5+1, 28+25+16+7+5+1, 28+25+16+8+1, 28+25+16+8+4+1, 28+25+16+8+5+1,
 35 28+25+16+9+1, 28+25+16+9+4+1, 28+25+16+9+5+1, 28+25+16+10+9+1, 28+25+16+10+9+4+1,
 28+25+16+10+9+5+1, 28+25+16+11+9+1, 28+25+16+11+9+4+1, 28+25+16+11+9+5+1, 29+28+25+1,
 29+28+25+2+1, 29+28+25+3+1, 29+28+25+4+1, 29+28+25+5+1, 29+28+25+6+5+1, 29+28+25+7+5+1,
 29+28+25+8+1, 29+28+25+8+4+1, 29+28+25+8+5+1, 29+28+25+9+1, 29+28+25+9+4+1, 29+28+25+9+5+1,
 29+28+25+10+9+1, 29+28+25+10+9+4+1, 29+28+25+10+9+5+1, 29+28+25+11+9+1, 29+28+25+11+9+4+1,
 40 29+28+25+11+9+5+1, 29+28+25+12+1, 29+28+25+12+2+1, 29+28+25+12+3+1, 29+28+25+12+4+1,
 29+28+25+12+5+1, 29+28+25+12+6+5+1, 29+28+25+12+7+5+1, 29+28+25+12+8+1, 29+28+25+12+8+4+1,
 29+28+25+12+8+5+1, 29+28+25+12+9+1, 29+28+25+12+9+4+1, 29+28+25+12+9+5+1, 29+28+25+12+10+9+1,
 29+28+25+12+10+9+4+1, 29+28+25+12+10+9+5+1, 29+28+25+12+11+9+1, 29+28+25+12+11+9+4+1,
 29+28+25+12+11+9+5+1, 29+28+25+14+1, 29+28+25+14+2+1, 29+28+25+14+3+1, 29+28+25+14+4+1,
 45 29+28+25+14+5+1, 29+28+25+14+6+5+1, 29+28+25+14+7+5+1, 29+28+25+14+8+1, 29+28+25+14+8+4+1,
 29+28+25+14+8+5+1, 29+28+25+14+9+1, 29+28+25+14+9+4+1, 29+28+25+14+9+5+1, 29+28+25+14+10+9+1,
 29+28+25+14+10+9+4+1, 29+28+25+14+10+9+5+1, 29+28+25+14+11+9+1, 29+28+25+14+11+9+4+1,
 29+28+25+14+11+9+5+1, 29+28+25+16+1, 29+28+25+16+2+1, 29+28+25+16+3+1, 29+28+25+16+4+1,
 29+28+25+16+5+1, 29+28+25+16+6+5+1, 29+28+25+16+7+5+1, 29+28+25+16+8+1, 29+28+25+16+8+4+1,
 50 29+28+25+16+8+5+1, 29+28+25+16+9+1, 29+28+25+16+9+4+1, 29+28+25+16+9+5+1, 29+28+25+16+10+9+1,
 29+28+25+16+10+9+4+1, 29+28+25+16+10+9+5+1, 29+28+25+16+11+9+1, 29+28+25+16+11+9+4+1,
 29+28+25+16+11+9+5+1, 30+1, 30+2+1, 30+3+1, 30+4+1, 30+5+1, 30+6+5+1, 30+7+5+1, 30+8+1, 30+8+4+1,
 30+8+5+1, 30+9+1, 30+9+4+1, 30+9+5+1, 30+10+9+1, 30+10+9+4+1, 30+10+9+5+1, 30+11+9+1,
 30+11+9+4+1, 30+11+9+5+1, 30+12+1, 30+12+2+1, 30+12+3+1, 30+12+4+1, 30+12+5+1, 30+12+6+5+1,
 55 30+12+7+5+1, 30+12+8+1, 30+12+8+4+1, 30+12+8+5+1, 30+12+9+1, 30+12+9+4+1, 30+12+9+5+1,
 30+12+10+9+1, 30+12+10+9+4+1, 30+12+10+9+5+1, 30+12+11+9+1, 30+12+11+9+4+1, 30+12+11+9+5+1,
 30+14+1, 30+14+2+1, 30+14+3+1, 30+14+4+1, 30+14+5+1, 30+14+6+5+1, 30+14+7+5+1, 30+14+8+1,
 30+14+8+4+1, 30+14+8+5+1, 30+14+9+1, 30+14+9+4+1, 30+14+9+5+1, 30+14+10+9+1, 30+14+10+9+4+1,
 30+14+10+9+5+1, 30+14+11+9+1, 30+14+11+9+4+1, 30+14+11+9+5+1, 30+16+1, 30+16+2+1, 30+16+3+1,
 60 30+16+4+1, 30+16+5+1, 30+16+6+5+1, 30+16+7+5+1, 30+16+8+1, 30+16+8+4+1, 30+16+8+5+1, 30+16+9+1,
 30+16+9+4+1, 30+16+9+5+1, 30+16+10+9+1, 30+16+10+9+4+1, 30+16+10+9+5+1, 30+16+11+9+1,
 30+16+11+9+4+1, 30+16+11+9+5+1, 31+30+1, 31+30+2+1, 31+30+3+1, 31+30+4+1, 31+30+5+1,
 31+30+6+5+1, 31+30+7+5+1, 31+30+8+1, 31+30+8+4+1, 31+30+8+5+1, 31+30+9+1, 31+30+9+4+1,
 31+30+9+5+1, 31+30+10+9+1, 31+30+10+9+4+1, 31+30+10+9+5+1, 31+30+11+9+1, 31+30+11+9+4+1,
 65 31+30+11+9+5+1, 31+30+12+1, 31+30+12+2+1, 31+30+12+3+1, 31+30+12+4+1, 31+30+12+5+1,
 31+30+12+6+5+1, 31+30+12+7+5+1, 31+30+12+8+1, 31+30+12+8+4+1, 31+30+12+8+5+1, 31+30+12+9+1,

ES 2 640 482 T3

31+30+12+9+4+1, 31+30+12+9+5+1, 31+30+12+10+9+1, 31+30+12+10+9+4+1, 31+30+12+10+9+5+1,
 31+30+12+11+9+1, 31+30+12+11+9+4+1, 31+30+12+11+9+5+1, 31+30+14+1, 31+30+14+2+1, 31+30+14+3+1,
 31+30+14+4+1, 31+30+14+5+1, 31+30+14+6+5+1, 31+30+14+7+5+1, 31+30+14+8+1, 31+30+14+8+4+1,
 31+30+14+8+5+1, 31+30+14+9+1, 31+30+14+9+4+1, 31+30+14+9+5+1, 31+30+14+10+9+1,
 5 31+30+14+10+9+4+1, 31+30+14+10+9+5+1, 31+30+14+11+9+1, 31+30+14+11+9+4+1, 31+30+14+11+9+5+1,
 31+30+16+1, 31+30+16+2+1, 31+30+16+3+1, 31+30+16+4+1, 31+30+16+5+1, 31+30+16+6+5+1,
 31+30+16+7+5+1, 31+30+16+8+1, 31+30+16+8+4+1, 31+30+16+8+5+1, 31+30+16+9+1, 31+30+16+9+4+1,
 31+30+16+9+5+1, 31+30+16+10+9+1, 31+30+16+10+9+4+1, 31+30+16+10+9+5+1, 31+30+16+11+9+1,
 31+30+16+11+9+4+1, 31+30+16+11+9+5+1, 32+1, 32+2+1, 32+3+1, 32+4+1, 32+5+1, 32+6+5+1, 32+7+5+1,
 10 32+8+1, 32+8+4+1, 32+8+5+1, 32+9+1, 32+9+4+1, 32+9+5+1, 32+10+9+1, 32+10+9+4+1, 32+10+9+5+1,
 32+11+9+1, 32+11+9+4+1, 32+11+9+5+1, 32+12+1, 32+12+2+1, 32+12+3+1, 32+12+4+1, 32+12+5+1,
 32+12+6+5+1, 32+12+7+5+1, 32+12+8+1, 32+12+8+4+1, 32+12+8+5+1, 32+12+9+1, 32+12+9+4+1,
 32+12+9+5+1, 32+12+10+9+1, 32+12+10+9+4+1, 32+12+10+9+5+1, 32+12+11+9+1, 32+12+11+9+4+1,
 32+12+11+9+5+1, 32+14+1, 32+14+2+1, 32+14+3+1, 32+14+4+1, 32+14+5+1, 32+14+6+5+1, 32+14+7+5+1,
 15 32+14+8+1, 32+14+8+4+1, 32+14+8+5+1, 32+14+9+1, 32+14+9+4+1, 32+14+9+5+1, 32+14+10+9+1,
 32+14+10+9+4+1, 32+14+10+9+5+1, 32+14+11+9+1, 32+14+11+9+4+1, 32+14+11+9+5+1, 32+16+1,
 32+16+2+1, 32+16+3+1, 32+16+4+1, 32+16+5+1, 32+16+6+5+1, 32+16+7+5+1, 32+16+8+1, 32+16+8+4+1,
 32+16+8+5+1, 32+16+9+1, 32+16+9+4+1, 32+16+9+5+1, 32+16+10+9+1, 32+16+10+9+4+1, 32+16+10+9+5+1,
 32+16+11+9+1, 32+16+11+9+4+1, 32+16+11+9+5+1, 32+17+1, 32+17+2+1, 32+17+3+1, 32+17+4+1,
 20 32+17+5+1, 32+17+6+5+1, 32+17+7+5+1, 32+17+8+1, 32+17+8+4+1, 32+17+8+5+1, 32+17+9+1,
 32+17+9+4+1, 32+17+9+5+1, 32+17+10+9+1, 32+17+10+9+4+1, 32+17+10+9+5+1, 32+17+11+9+1,
 32+17+11+9+4+1, 32+17+11+9+5+1, 32+17+12+1, 32+17+12+2+1, 32+17+12+3+1, 32+17+12+4+1,
 32+17+12+5+1, 32+17+12+6+5+1, 32+17+12+7+5+1, 32+17+12+8+1, 32+17+12+8+4+1, 32+17+12+8+5+1,
 32+17+12+9+1, 32+17+12+9+4+1, 32+17+12+9+5+1, 32+17+12+10+9+1, 32+17+12+10+9+4+1,
 25 32+17+12+10+9+5+1, 32+17+12+11+9+1, 32+17+12+11+9+4+1, 32+17+12+11+9+5+1, 32+17+14+1,
 32+17+14+2+1, 32+17+14+3+1, 32+17+14+4+1, 32+17+14+5+1, 32+17+14+6+5+1, 32+17+14+7+5+1,
 32+17+14+8+1, 32+17+14+8+4+1, 32+17+14+8+5+1, 32+17+14+9+1, 32+17+14+9+4+1, 32+17+14+9+5+1,
 32+17+14+10+9+1, 32+17+14+10+9+4+1, 32+17+14+10+9+5+1, 32+17+14+11+9+1, 32+17+14+11+9+4+1,
 32+17+14+11+9+5+1, 32+17+16+1, 32+17+16+2+1, 32+17+16+3+1, 32+17+16+4+1, 32+17+16+5+1,
 30 32+17+16+6+5+1, 32+17+16+7+5+1, 32+17+16+8+1, 32+17+16+8+4+1, 32+17+16+8+5+1, 32+17+16+9+1,
 32+17+16+9+4+1, 32+17+16+9+5+1, 32+17+16+10+9+1, 32+17+16+10+9+4+1, 32+17+16+10+9+5+1,
 32+17+16+11+9+1, 32+17+16+11+9+4+1, 32+17+16+11+9+5+1, 32+22+1, 32+22+2+1, 32+22+3+1,
 32+22+4+1, 32+22+5+1, 32+22+6+5+1, 32+22+7+5+1, 32+22+8+1, 32+22+8+4+1, 32+22+8+5+1, 32+22+9+1,
 35 32+22+9+4+1, 32+22+9+5+1, 32+22+10+9+1, 32+22+10+9+4+1, 32+22+10+9+5+1, 32+22+11+9+1,
 32+22+11+9+4+1, 32+22+11+9+5+1, 32+22+12+1, 32+22+12+2+1, 32+22+12+3+1, 32+22+12+4+1,
 32+22+12+5+1, 32+22+12+6+5+1, 32+22+12+7+5+1, 32+22+12+8+1, 32+22+12+8+4+1, 32+22+12+8+5+1,
 32+22+12+9+1, 32+22+12+9+4+1, 32+22+12+9+5+1, 32+22+12+10+9+1, 32+22+12+10+9+4+1,
 32+22+12+10+9+5+1, 32+22+12+11+9+1, 32+22+12+11+9+4+1, 32+22+12+11+9+5+1, 32+22+14+1,
 32+22+14+2+1, 32+22+14+3+1, 32+22+14+4+1, 32+22+14+5+1, 32+22+14+6+5+1, 32+22+14+7+5+1,
 40 32+22+14+8+1, 32+22+14+8+4+1, 32+22+14+8+5+1, 32+22+14+9+1, 32+22+14+9+4+1, 32+22+14+9+5+1,
 32+22+14+10+9+1, 32+22+14+10+9+4+1, 32+22+14+10+9+5+1, 32+22+14+11+9+1, 32+22+14+11+9+4+1,
 32+22+14+11+9+5+1, 32+22+16+1, 32+22+16+2+1, 32+22+16+3+1, 32+22+16+4+1, 32+22+16+5+1,
 32+22+16+6+5+1, 32+22+16+7+5+1, 32+22+16+8+1, 32+22+16+8+4+1, 32+22+16+8+5+1, 32+22+16+9+1,
 32+22+16+9+4+1, 32+22+16+9+5+1, 32+22+16+10+9+1, 32+22+16+10+9+4+1, 32+22+16+10+9+5+1,
 45 32+22+16+11+9+1, 32+22+16+11+9+4+1, 32+22+16+11+9+5+1, 32+30+1, 32+30+2+1, 32+30+3+1,
 32+30+4+1, 32+30+5+1, 32+30+6+5+1, 32+30+7+5+1, 32+30+8+1, 32+30+8+4+1, 32+30+8+5+1, 32+30+9+1,
 32+30+9+4+1, 32+30+9+5+1, 32+30+10+9+1, 32+30+10+9+4+1, 32+30+10+9+5+1, 32+30+11+9+1,
 32+30+11+9+4+1, 32+30+11+9+5+1, 32+30+12+1, 32+30+12+2+1, 32+30+12+3+1, 32+30+12+4+1,
 32+30+12+5+1, 32+30+12+6+5+1, 32+30+12+7+5+1, 32+30+12+8+1, 32+30+12+8+4+1, 32+30+12+8+5+1,
 50 32+30+12+9+1, 32+30+12+9+4+1, 32+30+12+9+5+1, 32+30+12+10+9+1, 32+30+12+10+9+4+1,
 32+30+12+10+9+5+1, 32+30+12+11+9+1, 32+30+12+11+9+4+1, 32+30+12+11+9+5+1, 32+30+14+1,
 32+30+14+2+1, 32+30+14+3+1, 32+30+14+4+1, 32+30+14+5+1, 32+30+14+6+5+1, 32+30+14+7+5+1,
 32+30+14+8+1, 32+30+14+8+4+1, 32+30+14+8+5+1, 32+30+14+9+1, 32+30+14+9+4+1, 32+30+14+9+5+1,
 32+30+14+10+9+1, 32+30+14+10+9+4+1, 32+30+14+10+9+5+1, 32+30+14+11+9+1, 32+30+14+11+9+4+1,
 55 32+30+14+11+9+5+1, 32+30+16+1, 32+30+16+2+1, 32+30+16+3+1, 32+30+16+4+1, 32+30+16+5+1,
 32+30+16+6+5+1, 32+30+16+7+5+1, 32+30+16+8+1, 32+30+16+8+4+1, 32+30+16+8+5+1, 32+30+16+9+1,
 32+30+16+9+4+1, 32+30+16+9+5+1, 32+30+16+10+9+1, 32+30+16+10+9+4+1, 32+30+16+10+9+5+1,
 32+30+16+11+9+1, 32+30+16+11+9+4+1, 32+30+16+11+9+5+1, 33+1, 33+2+1, 33+3+1, 33+4+1, 33+5+1,
 33+6+5+1, 33+7+5+1, 33+8+1, 33+8+4+1, 33+8+5+1, 33+9+1, 33+9+4+1, 33+9+5+1, 33+10+9+1,
 60 33+10+9+4+1, 33+10+9+5+1, 33+11+9+1, 33+11+9+4+1, 33+11+9+5+1, 33+12+1, 33+12+2+1, 33+12+3+1,
 33+12+4+1, 33+12+5+1, 33+12+6+5+1, 33+12+7+5+1, 33+12+8+1, 33+12+8+4+1, 33+12+8+5+1, 33+12+9+1,
 33+12+9+4+1, 33+12+9+5+1, 33+12+10+9+1, 33+12+10+9+4+1, 33+12+10+9+5+1, 33+12+11+9+1,
 33+12+11+9+4+1, 33+12+11+9+5+1, 33+14+1, 33+14+2+1, 33+14+3+1, 33+14+4+1, 33+14+5+1,
 33+14+6+5+1, 33+14+7+5+1, 33+14+8+1, 33+14+8+4+1, 33+14+8+5+1, 33+14+9+1, 33+14+9+4+1,
 65 33+14+9+5+1, 33+14+10+9+1, 33+14+10+9+4+1, 33+14+10+9+5+1, 33+14+11+9+1, 33+14+11+9+4+1,
 33+14+11+9+5+1, 33+16+1, 33+16+2+1, 33+16+3+1, 33+16+4+1, 33+16+5+1, 33+16+6+5+1, 33+16+7+5+1,

ES 2 640 482 T3

33+16+8+1, 33+16+8+4+1, 33+16+8+5+1, 33+16+9+1, 33+16+9+4+1, 33+16+9+5+1, 33+16+10+9+1,
 33+16+10+9+4+1, 33+16+10+9+5+1, 33+16+11+9+1, 33+16+11+9+4+1, 33+16+11+9+5+1, 33+17+1,
 33+17+2+1, 33+17+3+1, 33+17+4+1, 33+17+5+1, 33+17+6+5+1, 33+17+7+5+1, 33+17+8+1, 33+17+8+4+1,
 33+17+8+5+1, 33+17+9+1, 33+17+9+4+1, 33+17+9+5+1, 33+17+10+9+1, 33+17+10+9+4+1, 33+17+10+9+5+1,
 5 33+17+11+9+1, 33+17+11+9+4+1, 33+17+11+9+5+1, 33+17+12+1, 33+17+12+2+1, 33+17+12+3+1,
 33+17+12+4+1, 33+17+12+5+1, 33+17+12+6+5+1, 33+17+12+7+5+1, 33+17+12+8+1, 33+17+12+8+4+1,
 33+17+12+8+5+1, 33+17+12+9+1, 33+17+12+9+4+1, 33+17+12+9+5+1, 33+17+12+10+9+1,
 33+17+12+10+9+4+1, 33+17+12+10+9+5+1, 33+17+12+11+9+1, 33+17+12+11+9+4+1, 33+17+12+11+9+5+1,
 10 33+17+14+1, 33+17+14+2+1, 33+17+14+3+1, 33+17+14+4+1, 33+17+14+5+1, 33+17+14+6+5+1,
 33+17+14+7+5+1, 33+17+14+8+1, 33+17+14+8+4+1, 33+17+14+8+5+1, 33+17+14+9+1, 33+17+14+9+4+1,
 33+17+14+9+5+1, 33+17+14+10+9+1, 33+17+14+10+9+4+1, 33+17+14+10+9+5+1, 33+17+14+11+9+1,
 33+17+14+11+9+4+1, 33+17+14+11+9+5+1, 33+17+16+1, 33+17+16+2+1, 33+17+16+3+1, 33+17+16+4+1,
 33+17+16+5+1, 33+17+16+6+5+1, 33+17+16+7+5+1, 33+17+16+8+1, 33+17+16+8+4+1, 33+17+16+8+5+1,
 15 33+17+16+9+1, 33+17+16+9+4+1, 33+17+16+9+5+1, 33+17+16+10+9+1, 33+17+16+10+9+4+1,
 33+17+16+10+9+5+1, 33+17+16+11+9+1, 33+17+16+11+9+4+1, 33+17+16+11+9+5+1, 33+22+1, 33+22+2+1,
 33+22+3+1, 33+22+4+1, 33+22+5+1, 33+22+6+5+1, 33+22+7+5+1, 33+22+8+1, 33+22+8+4+1, 33+22+8+5+1,
 33+22+9+1, 33+22+9+4+1, 33+22+9+5+1, 33+22+10+9+1, 33+22+10+9+4+1, 33+22+10+9+5+1,
 20 33+22+11+9+1, 33+22+11+9+4+1, 33+22+11+9+5+1, 33+22+12+1, 33+22+12+2+1, 33+22+12+3+1,
 33+22+12+4+1, 33+22+12+5+1, 33+22+12+6+5+1, 33+22+12+7+5+1, 33+22+12+8+1, 33+22+12+8+4+1,
 33+22+12+8+5+1, 33+22+12+9+1, 33+22+12+9+4+1, 33+22+12+9+5+1, 33+22+12+10+9+1,
 33+22+12+10+9+4+1, 33+22+12+10+9+5+1, 33+22+12+11+9+1, 33+22+12+11+9+4+1, 33+22+12+11+9+5+1,
 25 33+22+14+1, 33+22+14+2+1, 33+22+14+3+1, 33+22+14+4+1, 33+22+14+5+1, 33+22+14+6+5+1,
 33+22+14+7+5+1, 33+22+14+8+1, 33+22+14+8+4+1, 33+22+14+8+5+1, 33+22+14+9+1, 33+22+14+9+4+1,
 33+22+14+9+5+1, 33+22+14+10+9+1, 33+22+14+10+9+4+1, 33+22+14+10+9+5+1, 33+22+14+11+9+1,
 33+22+14+11+9+4+1, 33+22+14+11+9+5+1, 33+22+16+1, 33+22+16+2+1, 33+22+16+3+1, 33+22+16+4+1,
 33+22+16+5+1, 33+22+16+6+5+1, 33+22+16+7+5+1, 33+22+16+8+1, 33+22+16+8+4+1, 33+22+16+8+5+1,
 33+22+16+9+1, 33+22+16+9+4+1, 33+22+16+9+5+1, 33+22+16+10+9+1, 33+22+16+10+9+4+1,
 33+22+16+10+9+5+1, 33+22+16+11+9+1, 33+22+16+11+9+4+1, 33+22+16+11+9+5+1, 33+30+1, 33+30+2+1,
 33+30+3+1, 33+30+4+1, 33+30+5+1, 33+30+6+5+1, 33+30+7+5+1, 33+30+8+1, 33+30+8+4+1, 33+30+8+5+1,
 30 33+30+9+1, 33+30+9+4+1, 33+30+9+5+1, 33+30+10+9+1, 33+30+10+9+4+1, 33+30+10+9+5+1,
 33+30+11+9+1, 33+30+11+9+4+1, 33+30+11+9+5+1, 33+30+12+1, 33+30+12+2+1, 33+30+12+3+1,
 33+30+12+4+1, 33+30+12+5+1, 33+30+12+6+5+1, 33+30+12+7+5+1, 33+30+12+8+1, 33+30+12+8+4+1,
 33+30+12+8+5+1, 33+30+12+9+1, 33+30+12+9+4+1, 33+30+12+9+5+1, 33+30+12+10+9+1,
 33+30+12+10+9+4+1, 33+30+12+10+9+5+1, 33+30+12+11+9+1, 33+30+12+11+9+4+1, 33+30+12+11+9+5+1,
 35 33+30+14+1, 33+30+14+2+1, 33+30+14+3+1, 33+30+14+4+1, 33+30+14+5+1, 33+30+14+6+5+1,
 33+30+14+7+5+1, 33+30+14+8+1, 33+30+14+8+4+1, 33+30+14+8+5+1, 33+30+14+9+1, 33+30+14+9+4+1,
 33+30+14+9+5+1, 33+30+14+10+9+1, 33+30+14+10+9+4+1, 33+30+14+10+9+5+1, 33+30+14+11+9+1,
 33+30+14+11+9+4+1, 33+30+14+11+9+5+1, 33+30+16+1, 33+30+16+2+1, 33+30+16+3+1, 33+30+16+4+1,
 33+30+16+5+1, 33+30+16+6+5+1, 33+30+16+7+5+1, 33+30+16+8+1, 33+30+16+8+4+1, 33+30+16+8+5+1,
 40 33+30+16+9+1, 33+30+16+9+4+1, 33+30+16+9+5+1, 33+30+16+10+9+1, 33+30+16+10+9+4+1,
 33+30+16+10+9+5+1, 33+30+16+11+9+1, 33+30+16+11+9+4+1, 33+30+16+11+9+5+1, 34+33+1, 34+33+2+1,
 34+33+3+1, 34+33+4+1, 34+33+5+1, 34+33+6+5+1, 34+33+7+5+1, 34+33+8+1, 34+33+8+4+1, 34+33+8+5+1,
 34+33+9+1, 34+33+9+4+1, 34+33+9+5+1, 34+33+10+9+1, 34+33+10+9+4+1, 34+33+10+9+5+1,
 45 34+33+11+9+1, 34+33+11+9+4+1, 34+33+11+9+5+1, 34+33+12+1, 34+33+12+2+1, 34+33+12+3+1,
 34+33+12+4+1, 34+33+12+5+1, 34+33+12+6+5+1, 34+33+12+7+5+1, 34+33+12+8+1, 34+33+12+8+4+1,
 34+33+12+8+5+1, 34+33+12+9+1, 34+33+12+9+4+1, 34+33+12+9+5+1, 34+33+12+10+9+1,
 34+33+12+10+9+4+1, 34+33+12+10+9+5+1, 34+33+12+11+9+1, 34+33+12+11+9+4+1, 34+33+12+11+9+5+1,
 34+33+14+1, 34+33+14+2+1, 34+33+14+3+1, 34+33+14+4+1, 34+33+14+5+1, 34+33+14+6+5+1,
 34+33+14+7+5+1, 34+33+14+8+1, 34+33+14+8+4+1, 34+33+14+8+5+1, 34+33+14+9+1, 34+33+14+9+4+1,
 50 34+33+14+9+5+1, 34+33+14+10+9+1, 34+33+14+10+9+4+1, 34+33+14+10+9+5+1, 34+33+14+11+9+1,
 34+33+14+11+9+4+1, 34+33+14+11+9+5+1, 34+33+16+1, 34+33+16+2+1, 34+33+16+3+1, 34+33+16+4+1,
 34+33+16+5+1, 34+33+16+6+5+1, 34+33+16+7+5+1, 34+33+16+8+1, 34+33+16+8+4+1, 34+33+16+8+5+1,
 34+33+16+9+1, 34+33+16+9+4+1, 34+33+16+9+5+1, 34+33+16+10+9+1, 34+33+16+10+9+4+1,
 34+33+16+10+9+5+1, 34+33+16+11+9+1, 34+33+16+11+9+4+1, 34+33+16+11+9+5+1, 34+33+17+1,
 55 34+33+17+2+1, 34+33+17+3+1, 34+33+17+4+1, 34+33+17+5+1, 34+33+17+6+5+1, 34+33+17+7+5+1,
 34+33+17+8+1, 34+33+17+8+4+1, 34+33+17+8+5+1, 34+33+17+9+1, 34+33+17+9+4+1, 34+33+17+9+5+1,
 34+33+17+10+9+1, 34+33+17+10+9+4+1, 34+33+17+10+9+5+1, 34+33+17+11+9+1, 34+33+17+11+9+4+1,
 34+33+17+11+9+5+1, 34+33+17+12+1, 34+33+17+12+2+1, 34+33+17+12+3+1, 34+33+17+12+4+1,
 34+33+17+12+5+1, 34+33+17+12+6+5+1, 34+33+17+12+7+5+1, 34+33+17+12+8+1, 34+33+17+12+8+4+1,
 60 34+33+17+12+8+5+1, 34+33+17+12+9+1, 34+33+17+12+9+4+1, 34+33+17+12+9+5+1, 34+33+17+12+10+9+1,
 34+33+17+12+10+9+4+1, 34+33+17+12+10+9+5+1, 34+33+17+12+11+9+1, 34+33+17+12+11+9+4+1,
 34+33+17+12+11+9+5+1, 34+33+17+14+1, 34+33+17+14+2+1, 34+33+17+14+3+1, 34+33+17+14+4+1,
 34+33+17+14+5+1, 34+33+17+14+6+5+1, 34+33+17+14+7+5+1, 34+33+17+14+8+1, 34+33+17+14+8+4+1,
 34+33+17+14+8+5+1, 34+33+17+14+9+1, 34+33+17+14+9+4+1, 34+33+17+14+9+5+1, 34+33+17+14+10+9+1,
 65 34+33+17+14+10+9+4+1, 34+33+17+14+10+9+5+1, 34+33+17+14+11+9+1, 34+33+17+14+11+9+4+1,
 34+33+17+14+11+9+5+1, 34+33+17+16+1, 34+33+17+16+2+1, 34+33+17+16+3+1, 34+33+17+16+4+1,

ES 2 640 482 T3

- 34+33+17+16+5+1, 34+33+17+16+6+5+1, 34+33+17+16+7+5+1, 34+33+17+16+8+1, 34+33+17+16+8+4+1,
 34+33+17+16+8+5+1, 34+33+17+16+9+1, 34+33+17+16+9+4+1, 34+33+17+16+9+5+1, 34+33+17+16+10+9+1,
 34+33+17+16+10+9+4+1, 34+33+17+16+10+9+5+1, 34+33+17+16+11+9+1, 34+33+17+16+11+9+4+1,
 34+33+17+16+11+9+5+1, 34+33+22+1, 34+33+22+2+1, 34+33+22+3+1, 34+33+22+4+1, 34+33+22+5+1,
 5 34+33+22+6+5+1, 34+33+22+7+5+1, 34+33+22+8+1, 34+33+22+8+4+1, 34+33+22+8+5+1, 34+33+22+9+1,
 34+33+22+9+4+1, 34+33+22+9+5+1, 34+33+22+10+9+1, 34+33+22+10+9+4+1, 34+33+22+10+9+5+1,
 34+33+22+11+9+1, 34+33+22+11+9+4+1, 34+33+22+11+9+5+1, 34+33+22+12+1+1, 34+33+22+12+2+1,
 34+33+22+12+3+1, 34+33+22+12+4+1, 34+33+22+12+5+1, 34+33+22+12+6+5+1, 34+33+22+12+7+5+1,
 34+33+22+12+8+1, 34+33+22+12+8+4+1, 34+33+22+12+8+5+1, 34+33+22+12+9+1, 34+33+22+12+9+4+1,
 10 34+33+22+12+9+5+1, 34+33+22+12+10+9+1, 34+33+22+12+10+9+4+1, 34+33+22+12+10+9+5+1,
 34+33+22+12+11+9+1, 34+33+22+12+11+9+4+1, 34+33+22+12+11+9+5+1, 34+33+22+14+1,
 34+33+22+14+2+1, 34+33+22+14+3+1, 34+33+22+14+4+1, 34+33+22+14+5+1, 34+33+22+14+6+5+1,
 34+33+22+14+7+5+1, 34+33+22+14+8+1, 34+33+22+14+8+4+1, 34+33+22+14+8+5+1, 34+33+22+14+9+1,
 15 34+33+22+14+9+4+1, 34+33+22+14+9+5+1, 34+33+22+14+10+9+1, 34+33+22+14+10+9+4+1,
 34+33+22+14+10+9+5+1, 34+33+22+14+11+9+1, 34+33+22+14+11+9+4+1, 34+33+22+14+11+9+5+1,
 34+33+22+16+1, 34+33+22+16+2+1, 34+33+22+16+3+1, 34+33+22+16+4+1, 34+33+22+16+5+1,
 34+33+22+16+6+5+1, 34+33+22+16+7+5+1, 34+33+22+16+8+1, 34+33+22+16+8+4+1, 34+33+22+16+8+5+1,
 34+33+22+16+9+1, 34+33+22+16+9+4+1, 34+33+22+16+9+5+1, 34+33+22+16+10+9+1,
 34+33+22+16+10+9+4+1, 34+33+22+16+10+9+5+1, 34+33+22+16+11+9+1, 34+33+22+16+11+9+4+1,
 20 34+33+22+16+11+9+5+1, 34+33+30+1, 34+33+30+2+1, 34+33+30+3+1, 34+33+30+4+1, 34+33+30+5+1,
 34+33+30+6+5+1, 34+33+30+7+5+1, 34+33+30+8+1, 34+33+30+8+4+1, 34+33+30+8+5+1, 34+33+30+9+1,
 34+33+30+9+4+1, 34+33+30+9+5+1, 34+33+30+10+9+1, 34+33+30+10+9+4+1, 34+33+30+10+9+5+1,
 34+33+30+11+9+1, 34+33+30+11+9+4+1, 34+33+30+11+9+5+1, 34+33+30+12+1, 34+33+30+12+2+1,
 34+33+30+12+3+1, 34+33+30+12+4+1, 34+33+30+12+5+1, 34+33+30+12+6+5+1, 34+33+30+12+7+5+1,
 25 34+33+30+12+8+1, 34+33+30+12+8+4+1, 34+33+30+12+8+5+1, 34+33+30+12+9+1, 34+33+30+12+9+4+1,
 34+33+30+12+9+5+1, 34+33+30+12+10+9+1, 34+33+30+12+10+9+4+1, 34+33+30+12+10+9+5+1,
 34+33+30+12+11+9+1, 34+33+30+12+11+9+4+1, 34+33+30+12+11+9+5+1, 34+33+30+14+1,
 34+33+30+14+2+1, 34+33+30+14+3+1, 34+33+30+14+4+1, 34+33+30+14+5+1, 34+33+30+14+6+5+1,
 34+33+30+14+7+5+1, 34+33+30+14+8+1, 34+33+30+14+8+4+1, 34+33+30+14+8+5+1, 34+33+30+14+9+1,
 30 34+33+30+14+9+4+1, 34+33+30+14+9+5+1, 34+33+30+14+10+9+1, 34+33+30+14+10+9+4+1,
 34+33+30+14+10+9+5+1, 34+33+30+14+11+9+1, 34+33+30+14+11+9+4+1, 34+33+30+14+11+9+5+1,
 34+33+30+16+1, 34+33+30+16+2+1, 34+33+30+16+3+1, 34+33+30+16+4+1, 34+33+30+16+5+1,
 34+33+30+16+6+5+1, 34+33+30+16+7+5+1, 34+33+30+16+8+1, 34+33+30+16+8+4+1, 34+33+30+16+8+5+1,
 34+33+30+16+9+1, 34+33+30+16+9+4+1, 34+33+30+16+9+5+1, 34+33+30+16+10+9+1,
 35 34+33+30+16+10+9+4+1, 34+33+30+16+10+9+5+1, 34+33+30+16+11+9+1, 34+33+30+16+11+9+4+1,
 34+33+30+16+11+9+5+1, 35+34+33+1, 35+34+33+2+1, 35+34+33+3+1, 35+34+33+4+1, 35+34+33+5+1,
 35+34+33+6+5+1, 35+34+33+7+5+1, 35+34+33+8+1, 35+34+33+8+4+1, 35+34+33+8+5+1, 35+34+33+9+1,
 35+34+33+9+4+1, 35+34+33+9+5+1, 35+34+33+10+9+1, 35+34+33+10+9+4+1, 35+34+33+10+9+5+1,
 35+34+33+11+9+1, 35+34+33+11+9+4+1, 35+34+33+11+9+5+1, 35+34+33+12+1, 35+34+33+12+2+1,
 40 35+34+33+12+3+1, 35+34+33+12+4+1, 35+34+33+12+5+1, 35+34+33+12+6+5+1, 35+34+33+12+7+5+1,
 35+34+33+12+8+1, 35+34+33+12+8+4+1, 35+34+33+12+8+5+1, 35+34+33+12+9+1, 35+34+33+12+9+4+1,
 35+34+33+12+9+5+1, 35+34+33+12+10+9+1, 35+34+33+12+10+9+4+1, 35+34+33+12+10+9+5+1,
 35+34+33+12+11+9+1, 35+34+33+12+11+9+4+1, 35+34+33+12+11+9+5+1, 35+34+33+14+1,
 35+34+33+14+2+1, 35+34+33+14+3+1, 35+34+33+14+4+1, 35+34+33+14+5+1, 35+34+33+14+6+5+1,
 45 35+34+33+14+7+5+1, 35+34+33+14+8+1, 35+34+33+14+8+4+1, 35+34+33+14+8+5+1, 35+34+33+14+9+1,
 35+34+33+14+9+4+1, 35+34+33+14+9+5+1, 35+34+33+14+10+9+1, 35+34+33+14+10+9+4+1,
 35+34+33+14+10+9+5+1, 35+34+33+14+11+9+1, 35+34+33+14+11+9+4+1, 35+34+33+14+11+9+5+1,
 35+34+33+16+1, 35+34+33+16+2+1, 35+34+33+16+3+1, 35+34+33+16+4+1, 35+34+33+16+5+1,
 35+34+33+16+6+5+1, 35+34+33+16+7+5+1, 35+34+33+16+8+1, 35+34+33+16+8+4+1, 35+34+33+16+8+5+1,
 50 35+34+33+16+9+1, 35+34+33+16+9+4+1, 35+34+33+16+9+5+1, 35+34+33+16+10+9+1,
 35+34+33+16+10+9+4+1, 35+34+33+16+10+9+5+1, 35+34+33+16+11+9+1, 35+34+33+16+11+9+4+1,
 35+34+33+16+11+9+5+1, 35+34+33+17+1, 35+34+33+17+2+1, 35+34+33+17+3+1, 35+34+33+17+4+1,
 35+34+33+17+5+1, 35+34+33+17+6+5+1, 35+34+33+17+7+5+1, 35+34+33+17+8+1, 35+34+33+17+8+4+1,
 35+34+33+17+8+5+1, 35+34+33+17+9+1, 35+34+33+17+9+4+1, 35+34+33+17+9+5+1, 35+34+33+17+10+9+1,
 55 35+34+33+17+10+9+4+1, 35+34+33+17+10+9+5+1, 35+34+33+17+11+9+1, 35+34+33+17+11+9+4+1,
 35+34+33+17+11+9+5+1, 35+34+33+17+12+1, 35+34+33+17+12+2+1, 35+34+33+17+12+3+1,
 35+34+33+17+12+4+1, 35+34+33+17+12+5+1, 35+34+33+17+12+6+5+1, 35+34+33+17+12+7+5+1,
 35+34+33+17+12+8+1, 35+34+33+17+12+8+4+1, 35+34+33+17+12+8+5+1, 35+34+33+17+12+9+1,
 35+34+33+17+12+9+4+1, 35+34+33+17+12+9+5+1, 35+34+33+17+12+10+9+1, 35+34+33+17+12+10+9+4+1,
 60 35+34+33+17+12+10+9+5+1, 35+34+33+17+12+11+9+1, 35+34+33+17+12+11+9+4+1,
 35+34+33+17+12+11+9+5+1, 35+34+33+17+14+1, 35+34+33+17+14+2+1, 35+34+33+17+14+3+1,
 35+34+33+17+14+4+1, 35+34+33+17+14+5+1, 35+34+33+17+14+6+5+1, 35+34+33+17+14+7+5+1,
 35+34+33+17+14+8+1, 35+34+33+17+14+8+4+1, 35+34+33+17+14+8+5+1, 35+34+33+17+14+9+1,
 35+34+33+17+14+9+4+1, 35+34+33+17+14+9+5+1, 35+34+33+17+14+10+9+1, 35+34+33+17+14+10+9+4+1,
 65 35+34+33+17+14+10+9+5+1, 35+34+33+17+14+11+9+1, 35+34+33+17+14+11+9+4+1,
 35+34+33+17+14+11+9+5+1, 35+34+33+17+16+1, 35+34+33+17+16+2+1, 35+34+33+17+16+3+1,

ES 2 640 482 T3

35+34+33+17+16+4+1, 35+34+33+17+16+5+1, 35+34+33+17+16+6+5+1, 35+34+33+17+16+7+5+1,
 35+34+33+17+16+8+1, 35+34+33+17+16+8+4+1, 35+34+33+17+16+8+5+1, 35+34+33+17+16+9+1,
 35+34+33+17+16+9+4+1, 35+34+33+17+16+9+5+1, 35+34+33+17+16+10+9+1, 35+34+33+17+16+10+9+4+1,
 35+34+33+17+16+10+9+5+1, 35+34+33+17+16+11+9+1, 35+34+33+17+16+11+9+4+1,
 5 35+34+33+17+16+11+9+5+1, 35+34+33+22+1, 35+34+33+22+2+1, 35+34+33+22+3+1, 35+34+33+22+4+1,
 35+34+33+22+5+1, 35+34+33+22+6+5+1, 35+34+33+22+7+5+1, 35+34+33+22+8+1, 35+34+33+22+8+4+1,
 35+34+33+22+8+5+1, 35+34+33+22+9+1, 35+34+33+22+9+4+1, 35+34+33+22+9+5+1, 35+34+33+22+10+9+1,
 35+34+33+22+10+9+4+1, 35+34+33+22+10+9+5+1, 35+34+33+22+11+9+1, 35+34+33+22+11+9+4+1,
 35+34+33+22+11+9+5+1, 35+34+33+22+12+1, 35+34+33+22+12+2+1, 35+34+33+22+12+3+1,
 10 35+34+33+22+12+4+1, 35+34+33+22+12+5+1, 35+34+33+22+12+6+5+1, 35+34+33+22+12+7+5+1,
 35+34+33+22+12+8+1, 35+34+33+22+12+8+4+1, 35+34+33+22+12+8+5+1, 35+34+33+22+12+9+1,
 35+34+33+22+12+9+4+1, 35+34+33+22+12+9+5+1, 35+34+33+22+12+10+9+1, 35+34+33+22+12+10+9+4+1,
 35+34+33+22+12+10+9+5+1, 35+34+33+22+12+11+9+1, 35+34+33+22+12+11+9+4+1,
 35+34+33+22+12+11+9+5+1, 35+34+33+22+14+1, 35+34+33+22+14+2+1, 35+34+33+22+14+3+1,
 15 35+34+33+22+14+4+1, 35+34+33+22+14+5+1, 35+34+33+22+14+6+5+1, 35+34+33+22+14+7+5+1,
 35+34+33+22+14+8+1, 35+34+33+22+14+8+4+1, 35+34+33+22+14+8+5+1, 35+34+33+22+14+9+1,
 35+34+33+22+14+9+4+1, 35+34+33+22+14+9+5+1, 35+34+33+22+14+10+9+1, 35+34+33+22+14+10+9+4+1,
 35+34+33+22+14+10+9+5+1, 35+34+33+22+14+11+9+1, 35+34+33+22+14+11+9+4+1,
 35+34+33+22+14+11+9+5+1, 35+34+33+22+16+1, 35+34+33+22+16+2+1, 35+34+33+22+16+3+1,
 20 35+34+33+22+16+4+1, 35+34+33+22+16+5+1, 35+34+33+22+16+6+5+1, 35+34+33+22+16+7+5+1,
 35+34+33+22+16+8+1, 35+34+33+22+16+8+4+1, 35+34+33+22+16+8+5+1, 35+34+33+22+16+9+1,
 35+34+33+22+16+9+4+1, 35+34+33+22+16+9+5+1, 35+34+33+22+16+10+9+1, 35+34+33+22+16+10+9+4+1,
 35+34+33+22+16+10+9+5+1, 35+34+33+22+16+11+9+1, 35+34+33+22+16+11+9+4+1,
 35+34+33+22+16+11+9+5+1, 35+34+33+30+1, 35+34+33+30+2+1, 35+34+33+30+3+1, 35+34+33+30+4+1,
 25 35+34+33+30+5+1, 35+34+33+30+6+5+1, 35+34+33+30+7+5+1, 35+34+33+30+8+1, 35+34+33+30+8+4+1,
 35+34+33+30+8+5+1, 35+34+33+30+9+1, 35+34+33+30+9+4+1, 35+34+33+30+9+5+1, 35+34+33+30+10+9+1,
 35+34+33+30+10+9+4+1, 35+34+33+30+10+9+5+1, 35+34+33+30+11+9+1, 35+34+33+30+11+9+4+1,
 35+34+33+30+11+9+5+1, 35+34+33+30+12+1, 35+34+33+30+12+2+1, 35+34+33+30+12+3+1,
 35+34+33+30+12+4+1, 35+34+33+30+12+5+1, 35+34+33+30+12+6+5+1, 35+34+33+30+12+7+5+1,
 30 35+34+33+30+12+8+1, 35+34+33+30+12+8+4+1, 35+34+33+30+12+8+5+1, 35+34+33+30+12+9+1,
 35+34+33+30+12+9+4+1, 35+34+33+30+12+9+5+1, 35+34+33+30+12+10+9+1, 35+34+33+30+12+10+9+4+1,
 35+34+33+30+12+10+9+5+1, 35+34+33+30+12+11+9+1, 35+34+33+30+12+11+9+4+1,
 35+34+33+30+12+11+9+5+1, 35+34+33+30+14+1, 35+34+33+30+14+2+1, 35+34+33+30+14+3+1,
 35+34+33+30+14+4+1, 35+34+33+30+14+5+1, 35+34+33+30+14+6+5+1, 35+34+33+30+14+7+5+1,
 35 35+34+33+30+14+8+1, 35+34+33+30+14+8+4+1, 35+34+33+30+14+8+5+1, 35+34+33+30+14+9+1,
 35+34+33+30+14+9+4+1, 35+34+33+30+14+9+5+1, 35+34+33+30+14+10+9+1, 35+34+33+30+14+10+9+4+1,
 35+34+33+30+14+10+9+5+1, 35+34+33+30+14+11+9+1, 35+34+33+30+14+11+9+4+1,
 35+34+33+30+14+11+9+5+1, 35+34+33+30+16+1, 35+34+33+30+16+2+1, 35+34+33+30+16+3+1,
 35+34+33+30+16+4+1, 35+34+33+30+16+5+1, 35+34+33+30+16+6+5+1, 35+34+33+30+16+7+5+1,
 40 35+34+33+30+16+8+1, 35+34+33+30+16+8+4+1, 35+34+33+30+16+8+5+1, 35+34+33+30+16+9+1,
 35+34+33+30+16+9+4+1, 35+34+33+30+16+9+5+1, 35+34+33+30+16+10+9+1, 35+34+33+30+16+10+9+4+1,
 35+34+33+30+16+10+9+5+1, 35+34+33+30+16+11+9+1, 35+34+33+30+16+11+9+4+1,
 35+34+33+30+16+11+9+5+1, 36+34+33+1, 36+34+33+2+1, 36+34+33+3+1, 36+34+33+4+1, 36+34+33+5+1,
 45 36+34+33+6+5+1, 36+34+33+7+5+1, 36+34+33+8+1, 36+34+33+8+4+1, 36+34+33+8+5+1, 36+34+33+9+1,
 36+34+33+9+4+1, 36+34+33+9+5+1, 36+34+33+10+9+1, 36+34+33+10+9+4+1, 36+34+33+10+9+5+1,
 36+34+33+11+9+1, 36+34+33+11+9+4+1, 36+34+33+11+9+5+1, 36+34+33+12+1, 36+34+33+12+2+1,
 36+34+33+12+3+1, 36+34+33+12+4+1, 36+34+33+12+5+1, 36+34+33+12+6+5+1, 36+34+33+12+7+5+1,
 36+34+33+12+8+1, 36+34+33+12+8+4+1, 36+34+33+12+8+5+1, 36+34+33+12+9+1, 36+34+33+12+9+4+1,
 36+34+33+12+9+5+1, 36+34+33+12+10+9+1, 36+34+33+12+10+9+4+1, 36+34+33+12+10+9+5+1,
 50 36+34+33+12+11+9+1, 36+34+33+12+11+9+4+1, 36+34+33+12+11+9+5+1, 36+34+33+14+1,
 36+34+33+14+2+1, 36+34+33+14+3+1, 36+34+33+14+4+1, 36+34+33+14+5+1, 36+34+33+14+6+5+1,
 36+34+33+14+7+5+1, 36+34+33+14+8+1, 36+34+33+14+8+4+1, 36+34+33+14+8+5+1, 36+34+33+14+9+1,
 36+34+33+14+9+4+1, 36+34+33+14+9+5+1, 36+34+33+14+10+9+1, 36+34+33+14+10+9+4+1,
 36+34+33+14+10+9+5+1, 36+34+33+14+11+9+1, 36+34+33+14+11+9+4+1, 36+34+33+14+11+9+5+1,
 55 36+34+33+16+1, 36+34+33+16+2+1, 36+34+33+16+3+1, 36+34+33+16+4+1, 36+34+33+16+5+1,
 36+34+33+16+6+5+1, 36+34+33+16+7+5+1, 36+34+33+16+8+1, 36+34+33+16+8+4+1, 36+34+33+16+8+5+1,
 36+34+33+16+9+1, 36+34+33+16+9+4+1, 36+34+33+16+9+5+1, 36+34+33+16+10+9+1, 36+34+33+16+10+9+4+1,
 36+34+33+16+10+9+5+1, 36+34+33+16+11+9+1, 36+34+33+16+11+9+4+1, 36+34+33+16+11+9+5+1,
 36+34+33+16+11+9+5+1, 36+34+33+17+1, 36+34+33+17+2+1, 36+34+33+17+3+1, 36+34+33+17+4+1,
 60 36+34+33+17+5+1, 36+34+33+17+6+5+1, 36+34+33+17+7+5+1, 36+34+33+17+8+1, 36+34+33+17+8+4+1,
 36+34+33+17+8+5+1, 36+34+33+17+9+1, 36+34+33+17+9+4+1, 36+34+33+17+9+5+1, 36+34+33+17+10+9+1,
 36+34+33+17+10+9+4+1, 36+34+33+17+10+9+5+1, 36+34+33+17+11+9+1, 36+34+33+17+11+9+4+1,
 36+34+33+17+11+9+5+1, 36+34+33+17+12+1, 36+34+33+17+12+2+1, 36+34+33+17+12+3+1,
 36+34+33+17+12+4+1, 36+34+33+17+12+5+1, 36+34+33+17+12+6+5+1, 36+34+33+17+12+7+5+1,
 65 36+34+33+17+12+8+1, 36+34+33+17+12+8+4+1, 36+34+33+17+12+8+5+1, 36+34+33+17+12+9+1,
 36+34+33+17+12+9+4+1, 36+34+33+17+12+9+5+1, 36+34+33+17+12+10+9+1, 36+34+33+17+12+10+9+4+1,

ES 2 640 482 T3

- 36+34+33+17+12+10+9+5+1, 36+34+33+17+12+11+9+1, 36+34+33+17+12+11+9+4+1,
 36+34+33+17+12+11+9+5+1, 36+34+33+17+14+1, 36+34+33+17+14+2+1, 36+34+33+17+14+3+1,
 36+34+33+17+14+4+1, 36+34+33+17+14+5+1, 36+34+33+17+14+6+5+1, 36+34+33+17+14+7+5+1,
 36+34+33+17+14+8+1, 36+34+33+17+14+8+4+1, 36+34+33+17+14+8+5+1, 36+34+33+17+14+9+1,
 5 36+34+33+17+14+9+4+1, 36+34+33+17+14+9+5+1, 36+34+33+17+14+10+9+1, 36+34+33+17+14+10+9+4+1,
 36+34+33+17+14+10+9+5+1, 36+34+33+17+14+11+9+1, 36+34+33+17+14+11+9+4+1,
 36+34+33+17+14+11+9+5+1, 36+34+33+17+16+1, 36+34+33+17+16+2+1, 36+34+33+17+16+3+1,
 36+34+33+17+16+4+1, 36+34+33+17+16+5+1, 36+34+33+17+16+6+5+1, 36+34+33+17+16+7+5+1,
 36+34+33+17+16+8+1, 36+34+33+17+16+8+4+1, 36+34+33+17+16+8+5+1, 36+34+33+17+16+9+1,
 10 36+34+33+17+16+9+4+1, 36+34+33+17+16+9+5+1, 36+34+33+17+16+10+9+1, 36+34+33+17+16+10+9+4+1,
 36+34+33+17+16+10+9+5+1, 36+34+33+17+16+11+9+1, 36+34+33+17+16+11+9+4+1,
 36+34+33+17+16+11+9+5+1, 36+34+33+22+1, 36+34+33+22+2+1, 36+34+33+22+3+1, 36+34+33+22+4+1,
 36+34+33+22+5+1, 36+34+33+22+6+5+1, 36+34+33+22+7+5+1, 36+34+33+22+8+1, 36+34+33+22+8+4+1,
 36+34+33+22+8+5+1, 36+34+33+22+9+1, 36+34+33+22+9+4+1, 36+34+33+22+9+5+1, 36+34+33+22+10+9+1,
 15 36+34+33+22+10+9+4+1, 36+34+33+22+10+9+5+1, 36+34+33+22+11+9+1, 36+34+33+22+10+9+4+1,
 36+34+33+22+11+9+5+1, 36+34+33+22+12+1, 36+34+33+22+12+2+1, 36+34+33+22+12+3+1,
 36+34+33+22+12+4+1, 36+34+33+22+12+5+1, 36+34+33+22+12+6+5+1, 36+34+33+22+12+7+5+1,
 36+34+33+22+12+8+1, 36+34+33+22+12+8+4+1, 36+34+33+22+12+8+5+1, 36+34+33+22+12+9+1,
 36+34+33+22+12+9+4+1, 36+34+33+22+12+9+5+1, 36+34+33+22+12+10+9+1, 36+34+33+22+12+10+9+4+1,
 20 36+34+33+22+12+10+9+5+1, 36+34+33+22+12+11+9+1, 36+34+33+22+12+11+9+4+1,
 36+34+33+22+12+11+9+5+1, 36+34+33+22+14+1, 36+34+33+22+14+2+1, 36+34+33+22+14+3+1,
 36+34+33+22+14+4+1, 36+34+33+22+14+5+1, 36+34+33+22+14+6+5+1, 36+34+33+22+14+7+5+1,
 36+34+33+22+14+8+1, 36+34+33+22+14+8+4+1, 36+34+33+22+14+8+5+1, 36+34+33+22+14+9+1,
 36+34+33+22+14+9+4+1, 36+34+33+22+14+9+5+1, 36+34+33+22+14+10+9+1, 36+34+33+22+14+10+9+4+1,
 25 36+34+33+22+14+10+9+5+1, 36+34+33+22+14+11+9+1, 36+34+33+22+14+11+9+4+1,
 36+34+33+22+14+11+9+5+1, 36+34+33+22+16+1, 36+34+33+22+16+2+1, 36+34+33+22+16+3+1,
 36+34+33+22+16+4+1, 36+34+33+22+16+5+1, 36+34+33+22+16+6+5+1, 36+34+33+22+16+7+5+1,
 36+34+33+22+16+8+1, 36+34+33+22+16+8+4+1, 36+34+33+22+16+8+5+1, 36+34+33+22+16+9+1,
 36+34+33+22+16+9+4+1, 36+34+33+22+16+9+5+1, 36+34+33+22+16+10+9+1, 36+34+33+22+16+10+9+4+1,
 30 36+34+33+22+16+10+9+5+1, 36+34+33+22+16+11+9+1, 36+34+33+22+16+11+9+4+1,
 36+34+33+22+16+11+9+5+1, 36+34+33+30+1, 36+34+33+30+2+1, 36+34+33+30+3+1, 36+34+33+30+4+1,
 36+34+33+30+5+1, 36+34+33+30+6+5+1, 36+34+33+30+7+5+1, 36+34+33+30+8+1, 36+34+33+30+8+4+1,
 36+34+33+30+8+5+1, 36+34+33+30+9+1, 36+34+33+30+9+4+1, 36+34+33+30+9+5+1, 36+34+33+30+10+9+1,
 36+34+33+30+10+9+4+1, 36+34+33+30+10+9+5+1, 36+34+33+30+11+9+1, 36+34+33+30+11+9+4+1,
 35 36+34+33+30+11+9+5+1, 36+34+33+30+12+1, 36+34+33+30+12+2+1, 36+34+33+30+12+3+1,
 36+34+33+30+12+4+1, 36+34+33+30+12+5+1, 36+34+33+30+12+6+5+1, 36+34+33+30+12+7+5+1,
 36+34+33+30+12+8+1, 36+34+33+30+12+8+4+1, 36+34+33+30+12+8+5+1, 36+34+33+30+12+9+1,
 36+34+33+30+12+9+4+1, 36+34+33+30+12+9+5+1, 36+34+33+30+12+10+9+1, 36+34+33+30+12+10+9+4+1,
 36+34+33+30+12+10+9+5+1, 36+34+33+30+12+11+9+1, 36+34+33+30+12+11+9+4+1,
 40 36+34+33+30+12+11+9+5+1, 36+34+33+30+14+1, 36+34+33+30+14+2+1, 36+34+33+30+14+3+1,
 36+34+33+30+14+4+1, 36+34+33+30+14+5+1, 36+34+33+30+14+6+5+1, 36+34+33+30+14+7+5+1,
 36+34+33+30+14+8+1, 36+34+33+30+14+8+4+1, 36+34+33+30+14+8+5+1, 36+34+33+30+14+9+1,
 36+34+33+30+14+9+4+1, 36+34+33+30+14+9+5+1, 36+34+33+30+14+10+9+1, 36+34+33+30+14+10+9+4+1,
 36+34+33+30+14+10+9+5+1, 36+34+33+30+14+11+9+1, 36+34+33+30+14+11+9+4+1,
 45 36+34+33+30+14+11+9+5+1, 36+34+33+30+16+1, 36+34+33+30+16+2+1, 36+34+33+30+16+3+1,
 36+34+33+30+16+4+1, 36+34+33+30+16+5+1, 36+34+33+30+16+6+5+1, 36+34+33+30+16+7+5+1,
 36+34+33+30+16+8+1, 36+34+33+30+16+8+4+1, 36+34+33+30+16+8+5+1, 36+34+33+30+16+9+1,
 36+34+33+30+16+9+4+1, 36+34+33+30+16+9+5+1, 36+34+33+30+16+10+9+1, 36+34+33+30+16+10+9+4+1,
 36+34+33+30+16+10+9+5+1, 36+34+33+30+16+11+9+1, 36+34+33+30+16+11+9+4+1,
 50 36+34+33+30+16+11+9+5+1, 37+33+1, 37+33+2+1, 37+33+3+1, 37+33+4+1, 37+33+5+1, 37+33+6+5+1,
 37+33+7+5+1, 37+33+8+1, 37+33+8+4+1, 37+33+8+5+1, 37+33+9+1, 37+33+9+4+1, 37+33+9+5+1,
 37+33+10+9+1, 37+33+10+9+4+1, 37+33+10+9+5+1, 37+33+11+9+1, 37+33+11+9+4+1, 37+33+11+9+5+1,
 37+33+12+1, 37+33+12+2+1, 37+33+12+3+1, 37+33+12+4+1, 37+33+12+5+1, 37+33+12+6+5+1,
 37+33+12+7+5+1, 37+33+12+8+1, 37+33+12+8+4+1, 37+33+12+8+5+1, 37+33+12+9+1, 37+33+12+9+4+1,
 55 37+33+12+9+5+1, 37+33+12+10+9+1, 37+33+12+10+9+4+1, 37+33+12+10+9+5+1, 37+33+12+11+9+1,
 37+33+12+11+9+4+1, 37+33+12+11+9+5+1, 37+33+14+1, 37+33+14+2+1, 37+33+14+3+1, 37+33+14+4+1,
 37+33+14+5+1, 37+33+14+6+5+1, 37+33+14+7+5+1, 37+33+14+8+1, 37+33+14+8+4+1, 37+33+14+8+5+1,
 37+33+14+9+1, 37+33+14+9+4+1, 37+33+14+9+5+1, 37+33+14+10+9+1, 37+33+14+10+9+4+1,
 37+33+14+10+9+5+1, 37+33+14+11+9+1, 37+33+14+11+9+4+1, 37+33+14+11+9+5+1, 37+33+16+1,
 60 37+33+16+2+1, 37+33+16+3+1, 37+33+16+4+1, 37+33+16+5+1, 37+33+16+6+5+1, 37+33+16+7+5+1,
 37+33+16+8+1, 37+33+16+8+4+1, 37+33+16+8+5+1, 37+33+16+9+1, 37+33+16+9+4+1, 37+33+16+9+5+1,
 37+33+16+10+9+1, 37+33+16+10+9+4+1, 37+33+16+10+9+5+1, 37+33+16+11+9+1, 37+33+16+11+9+4+1,
 37+33+16+11+9+5+1, 37+33+17+1, 37+33+17+2+1, 37+33+17+3+1, 37+33+17+4+1, 37+33+17+5+1,
 37+33+17+6+5+1, 37+33+17+7+5+1, 37+33+17+8+1, 37+33+17+8+4+1, 37+33+17+8+5+1, 37+33+17+9+1,
 65 37+33+17+9+4+1, 37+33+17+9+5+1, 37+33+17+10+9+1, 37+33+17+10+9+4+1, 37+33+17+10+9+5+1,
 37+33+17+11+9+1, 37+33+17+11+9+4+1, 37+33+17+11+9+5+1, 37+33+17+12+1, 37+33+17+12+2+1,

37+33+17+12+3+1, 37+33+17+12+4+1, 37+33+17+12+5+1, 37+33+17+12+6+5+1, 37+33+17+12+7+5+1,
 37+33+17+12+8+1, 37+33+17+12+8+4+1, 37+33+17+12+8+5+1, 37+33+17+12+9+1, 37+33+17+12+9+4+1,
 37+33+17+12+9+5+1, 37+33+17+12+10+9+1, 37+33+17+12+10+9+4+1, 37+33+17+12+10+9+5+1,
 37+33+17+12+11+9+1, 37+33+17+12+11+9+4+1, 37+33+17+12+11+9+5+1, 37+33+17+14+1,
 5 37+33+17+14+2+1, 37+33+17+14+3+1, 37+33+17+14+4+1, 37+33+17+14+5+1, 37+33+17+14+6+5+1,
 37+33+17+14+7+5+1, 37+33+17+14+8+1, 37+33+17+14+8+4+1, 37+33+17+14+8+5+1, 37+33+17+14+9+1,
 37+33+17+14+9+4+1, 37+33+17+14+9+5+1, 37+33+17+14+10+9+1, 37+33+17+14+10+9+4+1,
 37+33+17+14+10+9+5+1, 37+33+17+14+11+9+1, 37+33+17+14+11+9+4+1, 37+33+17+14+11+9+5+1,
 37+33+17+16+1, 37+33+17+16+2+1, 37+33+17+16+3+1, 37+33+17+16+4+1, 37+33+17+16+5+1,
 10 37+33+17+16+6+5+1, 37+33+17+16+7+5+1, 37+33+17+16+8+1, 37+33+17+16+8+4+1, 37+33+17+16+8+5+1,
 37+33+17+16+9+1, 37+33+17+16+9+4+1, 37+33+17+16+9+5+1, 37+33+17+16+10+9+1,
 37+33+17+16+10+9+4+1, 37+33+17+16+10+9+5+1, 37+33+17+16+11+9+1, 37+33+17+16+11+9+4+1,
 37+33+17+16+11+9+5+1, 37+33+22+1, 37+33+22+2+1, 37+33+22+3+1, 37+33+22+4+1, 37+33+22+5+1,
 15 37+33+22+6+5+1, 37+33+22+7+5+1, 37+33+22+8+1, 37+33+22+8+4+1, 37+33+22+8+5+1, 37+33+22+9+1,
 37+33+22+9+4+1, 37+33+22+9+5+1, 37+33+22+10+9+1, 37+33+22+10+9+4+1, 37+33+22+10+9+5+1,
 37+33+22+11+9+1, 37+33+22+11+9+4+1, 37+33+22+11+9+5+1, 37+33+22+12+1, 37+33+22+12+2+1,
 37+33+22+12+3+1, 37+33+22+12+4+1, 37+33+22+12+5+1, 37+33+22+12+6+5+1, 37+33+22+12+7+5+1,
 37+33+22+12+8+1, 37+33+22+12+8+4+1, 37+33+22+12+8+5+1, 37+33+22+12+9+1, 37+33+22+12+9+4+1,
 37+33+22+12+9+5+1, 37+33+22+12+10+9+1, 37+33+22+12+10+9+4+1, 37+33+22+12+10+9+5+1,
 20 37+33+22+12+11+9+1, 37+33+22+12+11+9+4+1, 37+33+22+12+11+9+5+1, 37+33+22+14+1,
 37+33+22+14+2+1, 37+33+22+14+3+1, 37+33+22+14+4+1, 37+33+22+14+5+1, 37+33+22+14+6+5+1,
 37+33+22+14+7+5+1, 37+33+22+14+8+1, 37+33+22+14+8+4+1, 37+33+22+14+8+5+1, 37+33+22+14+9+1,
 37+33+22+14+9+4+1, 37+33+22+14+9+5+1, 37+33+22+14+10+9+1, 37+33+22+14+10+9+4+1,
 37+33+22+14+10+9+5+1, 37+33+22+14+11+9+1, 37+33+22+14+11+9+4+1, 37+33+22+14+11+9+5+1,
 25 37+33+22+16+1, 37+33+22+16+2+1, 37+33+22+16+3+1, 37+33+22+16+4+1, 37+33+22+16+5+1,
 37+33+22+16+6+5+1, 37+33+22+16+7+5+1, 37+33+22+16+8+1, 37+33+22+16+8+4+1, 37+33+22+16+8+5+1,
 37+33+22+16+9+1, 37+33+22+16+9+4+1, 37+33+22+16+9+5+1, 37+33+22+16+10+9+1,
 37+33+22+16+10+9+4+1, 37+33+22+16+10+9+5+1, 37+33+22+16+11+9+1, 37+33+22+16+11+9+4+1,
 37+33+22+16+11+9+5+1, 37+33+30+1, 37+33+30+2+1, 37+33+30+3+1, 37+33+30+4+1, 37+33+30+5+1,
 30 37+33+30+6+5+1, 37+33+30+7+5+1, 37+33+30+8+1, 37+33+30+8+4+1, 37+33+30+8+5+1, 37+33+30+9+1,
 37+33+30+9+4+1, 37+33+30+9+5+1, 37+33+30+10+9+1, 37+33+30+10+9+4+1, 37+33+30+10+9+5+1,
 37+33+30+11+9+1, 37+33+30+11+9+4+1, 37+33+30+11+9+5+1, 37+33+30+12+1, 37+33+30+12+2+1,
 37+33+30+12+3+1, 37+33+30+12+4+1, 37+33+30+12+5+1, 37+33+30+12+6+5+1, 37+33+30+12+7+5+1,
 37+33+30+12+8+1, 37+33+30+12+8+4+1, 37+33+30+12+8+5+1, 37+33+30+12+9+1, 37+33+30+12+9+4+1,
 35 37+33+30+12+9+5+1, 37+33+30+12+10+9+1, 37+33+30+12+10+9+4+1, 37+33+30+12+10+9+5+1,
 37+33+30+12+11+9+1, 37+33+30+12+11+9+4+1, 37+33+30+12+11+9+5+1, 37+33+30+14+1,
 37+33+30+14+2+1, 37+33+30+14+3+1, 37+33+30+14+4+1, 37+33+30+14+5+1, 37+33+30+14+6+5+1,
 37+33+30+14+7+5+1, 37+33+30+14+8+1, 37+33+30+14+8+4+1, 37+33+30+14+8+5+1, 37+33+30+14+9+1,
 37+33+30+14+9+4+1, 37+33+30+14+9+5+1, 37+33+30+14+10+9+1, 37+33+30+14+10+9+4+1,
 40 37+33+30+14+10+9+5+1, 37+33+30+14+11+9+1, 37+33+30+14+11+9+4+1, 37+33+30+14+11+9+5+1,
 37+33+30+16+1, 37+33+30+16+2+1, 37+33+30+16+3+1, 37+33+30+16+4+1, 37+33+30+16+5+1,
 37+33+30+16+6+5+1, 37+33+30+16+7+5+1, 37+33+30+16+8+1, 37+33+30+16+8+4+1, 37+33+30+16+8+5+1,
 37+33+30+16+9+1, 37+33+30+16+9+4+1, 37+33+30+16+9+5+1, 37+33+30+16+10+9+1,
 37+33+30+16+10+9+4+1, 37+33+30+16+10+9+5+1, 37+33+30+16+11+9+1, 37+33+30+16+11+9+4+1,
 45 37+33+30+16+11+9+5+1, 38+33+1, 38+33+2+1, 38+33+3+1, 38+33+4+1, 38+33+5+1, 38+33+6+5+1,
 38+33+7+5+1, 38+33+8+1, 38+33+8+4+1, 38+33+8+5+1, 38+33+9+1, 38+33+9+4+1, 38+33+9+5+1,
 38+33+10+9+1, 38+33+10+9+4+1, 38+33+10+9+5+1, 38+33+11+9+1, 38+33+11+9+4+1, 38+33+11+9+5+1,
 38+33+12+1, 38+33+12+2+1, 38+33+12+3+1, 38+33+12+4+1, 38+33+12+5+1, 38+33+12+6+5+1,
 38+33+12+7+5+1, 38+33+12+8+1, 38+33+12+8+4+1, 38+33+12+8+5+1, 38+33+12+9+1, 38+33+12+9+4+1,
 50 38+33+12+9+5+1, 38+33+12+10+9+1, 38+33+12+10+9+4+1, 38+33+12+10+9+5+1, 38+33+12+11+9+1,
 38+33+12+11+9+4+1, 38+33+12+11+9+5+1, 38+33+14+1, 38+33+14+2+1, 38+33+14+3+1, 38+33+14+4+1,
 38+33+14+5+1, 38+33+14+6+5+1, 38+33+14+7+5+1, 38+33+14+8+1, 38+33+14+8+4+1, 38+33+14+8+5+1,
 38+33+14+9+1, 38+33+14+9+4+1, 38+33+14+9+5+1, 38+33+14+10+9+1, 38+33+14+10+9+4+1,
 38+33+14+10+9+5+1, 38+33+14+11+9+1, 38+33+14+11+9+4+1, 38+33+14+11+9+5+1, 38+33+16+1,
 55 38+33+16+2+1, 38+33+16+3+1, 38+33+16+4+1, 38+33+16+5+1, 38+33+16+6+5+1, 38+33+16+7+5+1,
 38+33+16+8+1, 38+33+16+8+4+1, 38+33+16+8+5+1, 38+33+16+9+1, 38+33+16+9+4+1, 38+33+16+9+5+1,
 38+33+16+10+9+1, 38+33+16+10+9+4+1, 38+33+16+10+9+5+1, 38+33+16+11+9+1, 38+33+16+11+9+4+1,
 38+33+16+11+9+5+1, 38+33+17+1, 38+33+17+2+1, 38+33+17+3+1, 38+33+17+4+1, 38+33+17+5+1,
 38+33+17+6+5+1, 38+33+17+7+5+1, 38+33+17+8+1, 38+33+17+8+4+1, 38+33+17+8+5+1, 38+33+17+9+1,
 60 38+33+17+9+4+1, 38+33+17+9+5+1, 38+33+17+10+9+1, 38+33+17+10+9+4+1, 38+33+17+10+9+5+1,
 38+33+17+11+9+1, 38+33+17+11+9+4+1, 38+33+17+11+9+5+1, 38+33+17+12+1, 38+33+17+12+2+1,
 38+33+17+12+3+1, 38+33+17+12+4+1, 38+33+17+12+5+1, 38+33+17+12+6+5+1, 38+33+17+12+7+5+1,
 38+33+17+12+8+1, 38+33+17+12+8+4+1, 38+33+17+12+8+5+1, 38+33+17+12+9+1, 38+33+17+12+9+4+1,
 38+33+17+12+9+5+1, 38+33+17+12+10+9+1, 38+33+17+12+10+9+4+1, 38+33+17+12+10+9+5+1,
 65 38+33+17+12+11+9+1, 38+33+17+12+11+9+4+1, 38+33+17+12+11+9+5+1, 38+33+17+14+1,
 38+33+17+14+2+1, 38+33+17+14+3+1, 38+33+17+14+4+1, 38+33+17+14+5+1, 38+33+17+14+6+5+1,

ES 2 640 482 T3

- 38+33+17+14+7+5+1, 38+33+17+14+8+1, 38+33+17+14+8+4+1, 38+33+17+14+8+5+1, 38+33+17+14+9+1,
 38+33+17+14+9+4+1, 38+33+17+14+9+5+1, 38+33+17+14+10+9+1, 38+33+17+14+10+9+4+1,
 38+33+17+14+10+9+5+1, 38+33+17+14+11+9+1, 38+33+17+14+11+9+4+1, 38+33+17+14+11+9+5+1,
 5 38+33+17+16+1, 38+33+17+16+2+1, 38+33+17+16+3+1, 38+33+17+16+4+1, 38+33+17+16+5+1,
 38+33+17+16+6+5+1, 38+33+17+16+7+5+1, 38+33+17+16+8+1, 38+33+17+16+8+4+1, 38+33+17+16+8+5+1,
 38+33+17+16+9+1, 38+33+17+16+9+4+1, 38+33+17+16+9+5+1, 38+33+17+16+10+9+1,
 38+33+17+16+10+9+4+1, 38+33+17+16+10+9+5+1, 38+33+17+16+11+9+1, 38+33+17+16+11+9+4+1,
 38+33+17+16+11+9+5+1, 38+33+22+1, 38+33+22+2+1, 38+33+22+3+1, 38+33+22+4+1, 38+33+22+5+1,
 10 38+33+22+6+5+1, 38+33+22+7+5+1, 38+33+22+8+1, 38+33+22+8+4+1, 38+33+22+8+5+1, 38+33+22+9+1,
 38+33+22+9+4+1, 38+33+22+9+5+1, 38+33+22+10+9+1, 38+33+22+10+9+4+1, 38+33+22+10+9+5+1,
 38+33+22+11+9+1, 38+33+22+11+9+4+1, 38+33+22+11+9+5+1, 38+33+22+12+1, 38+33+22+12+2+1,
 38+33+22+12+3+1, 38+33+22+12+4+1, 38+33+22+12+5+1, 38+33+22+12+6+5+1, 38+33+22+12+7+5+1,
 38+33+22+12+8+1, 38+33+22+12+8+4+1, 38+33+22+12+8+5+1, 38+33+22+12+9+1, 38+33+22+12+9+4+1,
 38+33+22+12+9+5+1, 38+33+22+12+10+9+1, 38+33+22+12+10+9+4+1, 38+33+22+12+10+9+5+1,
 15 38+33+22+12+11+9+1, 38+33+22+12+11+9+4+1, 38+33+22+12+11+9+5+1, 38+33+22+14+1,
 38+33+22+14+2+1, 38+33+22+14+3+1, 38+33+22+14+4+1, 38+33+22+14+5+1, 38+33+22+14+6+5+1,
 38+33+22+14+7+5+1, 38+33+22+14+8+1, 38+33+22+14+8+4+1, 38+33+22+14+8+5+1, 38+33+22+14+9+1,
 38+33+22+14+9+4+1, 38+33+22+14+9+5+1, 38+33+22+14+10+9+1, 38+33+22+14+10+9+4+1,
 38+33+22+14+10+9+5+1, 38+33+22+14+11+9+1, 38+33+22+14+11+9+4+1, 38+33+22+14+11+9+5+1,
 20 38+33+22+16+1, 38+33+22+16+2+1, 38+33+22+16+3+1, 38+33+22+16+4+1, 38+33+22+16+5+1,
 38+33+22+16+6+5+1, 38+33+22+16+7+5+1, 38+33+22+16+8+1, 38+33+22+16+8+4+1, 38+33+22+16+8+5+1,
 38+33+22+16+9+1, 38+33+22+16+9+4+1, 38+33+22+16+9+5+1, 38+33+22+16+10+9+1,
 38+33+22+16+10+9+4+1, 38+33+22+16+10+9+5+1, 38+33+22+16+11+9+1, 38+33+22+16+11+9+4+1,
 38+33+22+16+11+9+5+1, 38+33+30+1, 38+33+30+2+1, 38+33+30+3+1, 38+33+30+4+1, 38+33+30+5+1,
 25 38+33+30+6+5+1, 38+33+30+7+5+1, 38+33+30+8+1, 38+33+30+8+4+1, 38+33+30+8+5+1, 38+33+30+9+1,
 38+33+30+9+4+1, 38+33+30+9+5+1, 38+33+30+10+9+1, 38+33+30+10+9+4+1, 38+33+30+10+9+5+1,
 38+33+30+11+9+1, 38+33+30+11+9+4+1, 38+33+30+11+9+5+1, 38+33+30+12+1, 38+33+30+12+2+1,
 38+33+30+12+3+1, 38+33+30+12+4+1, 38+33+30+12+5+1, 38+33+30+12+6+5+1, 38+33+30+12+7+5+1,
 38+33+30+12+8+1, 38+33+30+12+8+4+1, 38+33+30+12+8+5+1, 38+33+30+12+9+1, 38+33+30+12+9+4+1,
 30 38+33+30+12+9+5+1, 38+33+30+12+10+9+1, 38+33+30+12+10+9+4+1, 38+33+30+12+10+9+5+1,
 38+33+30+12+11+9+1, 38+33+30+12+11+9+4+1, 38+33+30+12+11+9+5+1, 38+33+30+14+1,
 38+33+30+14+2+1, 38+33+30+14+3+1, 38+33+30+14+4+1, 38+33+30+14+5+1, 38+33+30+14+6+5+1,
 38+33+30+14+7+5+1, 38+33+30+14+8+1, 38+33+30+14+8+4+1, 38+33+30+14+8+5+1, 38+33+30+14+9+1,
 38+33+30+14+9+4+1, 38+33+30+14+9+5+1, 38+33+30+14+10+9+1, 38+33+30+14+10+9+4+1,
 35 38+33+30+14+10+9+5+1, 38+33+30+14+11+9+1, 38+33+30+14+11+9+4+1, 38+33+30+14+11+9+5+1,
 38+33+30+16+1, 38+33+30+16+2+1, 38+33+30+16+3+1, 38+33+30+16+4+1, 38+33+30+16+5+1,
 38+33+30+16+6+5+1, 38+33+30+16+7+5+1, 38+33+30+16+8+1, 38+33+30+16+8+4+1, 38+33+30+16+8+5+1,
 38+33+30+16+9+1, 38+33+30+16+9+4+1, 38+33+30+16+9+5+1, 38+33+30+16+10+9+1,
 38+33+30+16+10+9+4+1, 38+33+30+16+10+9+5+1, 38+33+30+16+11+9+1, 38+33+30+16+11+9+4+1,
 40 38+33+30+16+11+9+5+1, 39+33+1, 39+33+2+1, 39+33+3+1, 39+33+4+1, 39+33+5+1, 39+33+6+5+1,
 39+33+7+5+1, 39+33+8+1, 39+33+8+4+1, 39+33+8+5+1, 39+33+9+1, 39+33+9+4+1, 39+33+9+5+1,
 39+33+10+9+1, 39+33+10+9+4+1, 39+33+10+9+5+1, 39+33+11+9+1, 39+33+11+9+4+1, 39+33+11+9+5+1,
 39+33+12+1, 39+33+12+2+1, 39+33+12+3+1, 39+33+12+4+1, 39+33+12+5+1, 39+33+12+6+5+1,
 39+33+12+7+5+1, 39+33+12+8+1, 39+33+12+8+4+1, 39+33+12+8+5+1, 39+33+12+9+1, 39+33+12+9+4+1,
 45 39+33+12+9+5+1, 39+33+12+10+9+1, 39+33+12+10+9+4+1, 39+33+12+10+9+5+1, 39+33+12+11+9+1,
 39+33+12+11+9+4+1, 39+33+12+11+9+5+1, 39+33+14+1, 39+33+14+2+1, 39+33+14+3+1, 39+33+14+4+1,
 39+33+14+5+1, 39+33+14+6+5+1, 39+33+14+7+5+1, 39+33+14+8+1, 39+33+14+8+4+1, 39+33+14+8+5+1,
 39+33+14+9+1, 39+33+14+9+4+1, 39+33+14+9+5+1, 39+33+14+10+9+1, 39+33+14+10+9+4+1,
 39+33+14+10+9+5+1, 39+33+14+11+9+1, 39+33+14+11+9+4+1, 39+33+14+11+9+5+1, 39+33+16+1,
 50 39+33+16+2+1, 39+33+16+3+1, 39+33+16+4+1, 39+33+16+5+1, 39+33+16+6+5+1, 39+33+16+7+5+1,
 39+33+16+8+1, 39+33+16+8+4+1, 39+33+16+8+5+1, 39+33+16+9+1, 39+33+16+9+4+1, 39+33+16+9+5+1,
 39+33+16+10+9+1, 39+33+16+10+9+4+1, 39+33+16+10+9+5+1, 39+33+16+11+9+1, 39+33+16+11+9+4+1,
 39+33+16+11+9+5+1, 39+33+17+1, 39+33+17+2+1, 39+33+17+3+1, 39+33+17+4+1, 39+33+17+5+1,
 39+33+17+6+5+1, 39+33+17+7+5+1, 39+33+17+8+1, 39+33+17+8+4+1, 39+33+17+8+5+1, 39+33+17+9+1,
 55 39+33+17+9+4+1, 39+33+17+9+5+1, 39+33+17+10+9+1, 39+33+17+10+9+4+1, 39+33+17+10+9+5+1,
 39+33+17+11+9+1, 39+33+17+11+9+4+1, 39+33+17+11+9+5+1, 39+33+17+12+1, 39+33+17+12+2+1,
 39+33+17+12+3+1, 39+33+17+12+4+1, 39+33+17+12+5+1, 39+33+17+12+6+5+1, 39+33+17+12+7+5+1,
 39+33+17+12+8+1, 39+33+17+12+8+4+1, 39+33+17+12+8+5+1, 39+33+17+12+9+1, 39+33+17+12+9+4+1,
 39+33+17+12+9+5+1, 39+33+17+12+10+9+1, 39+33+17+12+10+9+4+1, 39+33+17+12+10+9+5+1,
 60 39+33+17+12+11+9+1, 39+33+17+12+11+9+4+1, 39+33+17+12+11+9+5+1, 39+33+17+14+1,
 39+33+17+14+2+1, 39+33+17+14+3+1, 39+33+17+14+4+1, 39+33+17+14+5+1, 39+33+17+14+6+5+1,
 39+33+17+14+7+5+1, 39+33+17+14+8+1, 39+33+17+14+8+4+1, 39+33+17+14+8+5+1, 39+33+17+14+9+1,
 39+33+17+14+9+4+1, 39+33+17+14+9+5+1, 39+33+17+14+10+9+1, 39+33+17+14+10+9+4+1,
 39+33+17+14+10+9+5+1, 39+33+17+14+11+9+1, 39+33+17+14+11+9+4+1, 39+33+17+14+11+9+5+1,
 65 39+33+17+16+1, 39+33+17+16+2+1, 39+33+17+16+3+1, 39+33+17+16+4+1, 39+33+17+16+5+1,
 39+33+17+16+6+5+1, 39+33+17+16+7+5+1, 39+33+17+16+8+1, 39+33+17+16+8+4+1, 39+33+17+16+8+5+1,

ES 2 640 482 T3

- 5 39+33+17+16+9+1, 39+33+17+16+9+4+1, 39+33+17+16+9+5+1, 39+33+17+16+10+9+1,
 39+33+17+16+10+9+4+1, 39+33+17+16+10+9+5+1, 39+33+17+16+11+9+1, 39+33+17+16+11+9+4+1,
 39+33+17+16+11+9+5+1, 39+33+22+1, 39+33+22+2+1, 39+33+22+3+1, 39+33+22+4+1, 39+33+22+5+1,
 39+33+22+6+5+1, 39+33+22+7+5+1, 39+33+22+8+1, 39+33+22+8+4+1, 39+33+22+8+5+1, 39+33+22+9+1,
 39+33+22+9+4+1, 39+33+22+9+5+1, 39+33+22+10+9+1, 39+33+22+10+9+4+1, 39+33+22+10+9+5+1,
 39+33+22+11+9+1, 39+33+22+11+9+4+1, 39+33+22+11+9+5+1, 39+33+22+12+1, 39+33+22+12+2+1,
 39+33+22+12+3+1, 39+33+22+12+4+1, 39+33+22+12+5+1, 39+33+22+12+6+5+1, 39+33+22+12+7+5+1,
 39+33+22+12+8+1, 39+33+22+12+8+4+1, 39+33+22+12+8+5+1, 39+33+22+12+9+1, 39+33+22+12+9+4+1,
 39+33+22+12+9+5+1, 39+33+22+12+10+9+1, 39+33+22+12+10+9+4+1, 39+33+22+12+10+9+5+1,
 10 39+33+22+12+11+9+1, 39+33+22+12+11+9+4+1, 39+33+22+12+11+9+5+1, 39+33+22+14+1,
 39+33+22+14+2+1, 39+33+22+14+3+1, 39+33+22+14+4+1, 39+33+22+14+5+1, 39+33+22+14+6+5+1,
 39+33+22+14+7+5+1, 39+33+22+14+8+1, 39+33+22+14+8+4+1, 39+33+22+14+8+5+1, 39+33+22+14+9+1,
 39+33+22+14+9+4+1, 39+33+22+14+9+5+1, 39+33+22+14+10+9+1, 39+33+22+14+10+9+4+1,
 39+33+22+14+10+9+5+1, 39+33+22+14+11+9+1, 39+33+22+14+11+9+4+1, 39+33+22+14+11+9+5+1,
 15 39+33+22+16+1, 39+33+22+16+2+1, 39+33+22+16+3+1, 39+33+22+16+4+1, 39+33+22+16+5+1,
 39+33+22+16+6+5+1, 39+33+22+16+7+5+1, 39+33+22+16+8+1, 39+33+22+16+8+4+1, 39+33+22+16+8+5+1,
 39+33+22+16+9+1, 39+33+22+16+9+4+1, 39+33+22+16+9+5+1, 39+33+22+16+10+9+1,
 39+33+22+16+10+9+4+1, 39+33+22+16+10+9+5+1, 39+33+22+16+11+9+1, 39+33+22+16+11+9+4+1,
 39+33+22+16+11+9+5+1, 39+33+30+1, 39+33+30+2+1, 39+33+30+3+1, 39+33+30+4+1, 39+33+30+5+1,
 20 39+33+30+6+5+1, 39+33+30+7+5+1, 39+33+30+8+1, 39+33+30+8+4+1, 39+33+30+8+5+1, 39+33+30+9+1,
 39+33+30+9+4+1, 39+33+30+9+5+1, 39+33+30+10+9+1, 39+33+30+10+9+4+1, 39+33+30+10+9+5+1,
 39+33+30+11+9+1, 39+33+30+11+9+4+1, 39+33+30+11+9+5+1, 39+33+30+12+1, 39+33+30+12+2+1,
 39+33+30+12+3+1, 39+33+30+12+4+1, 39+33+30+12+5+1, 39+33+30+12+6+5+1, 39+33+30+12+7+5+1,
 39+33+30+12+8+1, 39+33+30+12+8+4+1, 39+33+30+12+8+5+1, 39+33+30+12+9+1, 39+33+30+12+9+4+1,
 25 39+33+30+12+9+5+1, 39+33+30+12+10+9+1, 39+33+30+12+10+9+4+1, 39+33+30+12+10+9+5+1,
 39+33+30+12+11+9+1, 39+33+30+12+11+9+4+1, 39+33+30+12+11+9+5+1, 39+33+30+14+1,
 39+33+30+14+2+1, 39+33+30+14+3+1, 39+33+30+14+4+1, 39+33+30+14+5+1, 39+33+30+14+6+5+1,
 39+33+30+14+7+5+1, 39+33+30+14+8+1, 39+33+30+14+8+4+1, 39+33+30+14+8+5+1, 39+33+30+14+9+1,
 39+33+30+14+9+4+1, 39+33+30+14+9+5+1, 39+33+30+14+10+9+1, 39+33+30+14+10+9+4+1,
 30 39+33+30+14+10+9+5+1, 39+33+30+14+11+9+1, 39+33+30+14+11+9+4+1, 39+33+30+14+11+9+5+1,
 39+33+30+16+1, 39+33+30+16+2+1, 39+33+30+16+3+1, 39+33+30+16+4+1, 39+33+30+16+5+1,
 39+33+30+16+6+5+1, 39+33+30+16+7+5+1, 39+33+30+16+8+1, 39+33+30+16+8+4+1, 39+33+30+16+8+5+1,
 39+33+30+16+9+1, 39+33+30+16+9+4+1, 39+33+30+16+9+5+1, 39+33+30+16+10+9+1,
 39+33+30+16+10+9+4+1, 39+33+30+16+10+9+5+1, 39+33+30+16+11+9+1, 39+33+30+16+11+9+4+1,
 35 39+33+30+16+11+9+5+1, 40+33+1, 40+33+2+1, 40+33+3+1, 40+33+4+1, 40+33+5+1, 40+33+6+5+1,
 40+33+7+5+1, 40+33+8+1, 40+33+8+4+1, 40+33+8+5+1, 40+33+9+1, 40+33+9+4+1, 40+33+9+5+1,
 40+33+10+9+1, 40+33+10+9+4+1, 40+33+10+9+5+1, 40+33+11+9+1, 40+33+11+9+4+1, 40+33+11+9+5+1,
 40+33+12+1, 40+33+12+2+1, 40+33+12+3+1, 40+33+12+4+1, 40+33+12+5+1, 40+33+12+6+5+1,
 40+33+12+7+5+1, 40+33+12+8+1, 40+33+12+8+4+1, 40+33+12+8+5+1, 40+33+12+9+1, 40+33+12+9+4+1,
 40 40+33+12+9+5+1, 40+33+12+10+9+1, 40+33+12+10+9+4+1, 40+33+12+10+9+5+1, 40+33+12+11+9+1,
 40+33+12+11+9+4+1, 40+33+12+11+9+5+1, 40+33+14+1, 40+33+14+2+1, 40+33+14+3+1, 40+33+14+4+1,
 40+33+14+5+1, 40+33+14+6+5+1, 40+33+14+7+5+1, 40+33+14+8+1, 40+33+14+8+4+1, 40+33+14+8+5+1,
 40+33+14+9+1, 40+33+14+9+4+1, 40+33+14+9+5+1, 40+33+14+10+9+1, 40+33+14+10+9+4+1,
 40+33+14+10+9+5+1, 40+33+14+11+9+1, 40+33+14+11+9+4+1, 40+33+14+11+9+5+1, 40+33+16+1,
 45 40+33+16+2+1, 40+33+16+3+1, 40+33+16+4+1, 40+33+16+5+1, 40+33+16+6+5+1, 40+33+16+7+5+1,
 40+33+16+8+1, 40+33+16+8+4+1, 40+33+16+8+5+1, 40+33+16+9+1, 40+33+16+9+4+1, 40+33+16+9+5+1,
 40+33+16+10+9+1, 40+33+16+10+9+4+1, 40+33+16+10+9+5+1, 40+33+16+11+9+1, 40+33+16+11+9+4+1,
 40+33+16+11+9+5+1, 40+33+17+1, 40+33+17+2+1, 40+33+17+3+1, 40+33+17+4+1, 40+33+17+5+1,
 40+33+17+6+5+1, 40+33+17+7+5+1, 40+33+17+8+1, 40+33+17+8+4+1, 40+33+17+8+5+1, 40+33+17+9+1,
 50 40+33+17+9+4+1, 40+33+17+9+5+1, 40+33+17+10+9+1, 40+33+17+10+9+4+1, 40+33+17+10+9+5+1,
 40+33+17+11+9+1, 40+33+17+11+9+4+1, 40+33+17+11+9+5+1, 40+33+17+12+1, 40+33+17+12+2+1,
 40+33+17+12+3+1, 40+33+17+12+4+1, 40+33+17+12+5+1, 40+33+17+12+6+5+1, 40+33+17+12+7+5+1,
 40+33+17+12+8+1, 40+33+17+12+8+4+1, 40+33+17+12+8+5+1, 40+33+17+12+9+1, 40+33+17+12+9+4+1,
 40+33+17+12+9+5+1, 40+33+17+12+10+9+1, 40+33+17+12+10+9+4+1, 40+33+17+12+10+9+5+1,
 55 40+33+17+12+11+9+1, 40+33+17+12+11+9+4+1, 40+33+17+12+11+9+5+1, 40+33+17+14+1,
 40+33+17+14+2+1, 40+33+17+14+3+1, 40+33+17+14+4+1, 40+33+17+14+5+1, 40+33+17+14+6+5+1,
 40+33+17+14+7+5+1, 40+33+17+14+8+1, 40+33+17+14+8+4+1, 40+33+17+14+8+5+1, 40+33+17+14+9+1,
 40+33+17+14+9+4+1, 40+33+17+14+9+5+1, 40+33+17+14+10+9+1, 40+33+17+14+10+9+4+1,
 40+33+17+14+10+9+5+1, 40+33+17+14+11+9+1, 40+33+17+14+11+9+4+1, 40+33+17+14+11+9+5+1,
 60 40+33+17+16+1, 40+33+17+16+2+1, 40+33+17+16+3+1, 40+33+17+16+4+1, 40+33+17+16+5+1,
 40+33+17+16+6+5+1, 40+33+17+16+7+5+1, 40+33+17+16+8+1, 40+33+17+16+8+4+1, 40+33+17+16+8+5+1,
 40+33+17+16+9+1, 40+33+17+16+9+4+1, 40+33+17+16+9+5+1, 40+33+17+16+10+9+1,
 40+33+17+16+10+9+4+1, 40+33+17+16+10+9+5+1, 40+33+17+16+11+9+1, 40+33+17+16+11+9+4+1,
 40+33+17+16+11+9+5+1, 40+33+22+1, 40+33+22+2+1, 40+33+22+3+1, 40+33+22+4+1, 40+33+22+5+1,
 65 40+33+22+6+5+1, 40+33+22+7+5+1, 40+33+22+8+1, 40+33+22+8+4+1, 40+33+22+8+5+1, 40+33+22+9+1,
 40+33+22+9+4+1, 40+33+22+9+5+1, 40+33+22+10+9+1, 40+33+22+10+9+4+1, 40+33+22+10+9+5+1,

ES 2 640 482 T3

- 40+33+22+11+9+1, 40+33+22+11+9+4+1, 40+33+22+11+9+5+1, 40+33+22+12+1, 40+33+22+12+2+1,
 40+33+22+12+3+1, 40+33+22+12+4+1, 40+33+22+12+5+1, 40+33+22+12+6+5+1, 40+33+22+12+7+5+1,
 40+33+22+12+8+1, 40+33+22+12+8+4+1, 40+33+22+12+8+5+1, 40+33+22+12+9+1, 40+33+22+12+9+4+1,
 40+33+22+12+9+5+1, 40+33+22+12+10+9+1, 40+33+22+12+10+9+4+1, 40+33+22+12+10+9+5+1,
 5 40+33+22+12+11+9+1, 40+33+22+12+11+9+4+1, 40+33+22+12+11+9+5+1, 40+33+22+14+1,
 40+33+22+14+2+1, 40+33+22+14+3+1, 40+33+22+14+4+1, 40+33+22+14+5+1, 40+33+22+14+6+5+1,
 40+33+22+14+7+5+1, 40+33+22+14+8+1, 40+33+22+14+8+4+1, 40+33+22+14+8+5+1, 40+33+22+14+9+1,
 40+33+22+14+9+4+1, 40+33+22+14+9+5+1, 40+33+22+14+10+9+1, 40+33+22+14+10+9+4+1,
 40+33+22+14+10+9+5+1, 40+33+22+14+11+9+1, 40+33+22+14+11+9+4+1, 40+33+22+14+11+9+5+1,
 10 40+33+22+16+1, 40+33+22+16+2+1, 40+33+22+16+3+1, 40+33+22+16+4+1, 40+33+22+16+5+1,
 40+33+22+16+6+5+1, 40+33+22+16+7+5+1, 40+33+22+16+8+1, 40+33+22+16+8+4+1, 40+33+22+16+8+5+1,
 40+33+22+16+9+1, 40+33+22+16+9+4+1, 40+33+22+16+9+5+1, 40+33+22+16+10+9+1,
 40+33+22+16+10+9+4+1, 40+33+22+16+10+9+5+1, 40+33+22+16+11+9+1, 40+33+22+16+11+9+4+1,
 40+33+22+16+11+9+5+1, 40+33+30+1, 40+33+30+2+1, 40+33+30+3+1, 40+33+30+4+1, 40+33+30+5+1,
 15 40+33+30+6+5+1, 40+33+30+7+5+1, 40+33+30+8+1, 40+33+30+8+4+1, 40+33+30+8+5+1, 40+33+30+9+1,
 40+33+30+9+4+1, 40+33+30+9+5+1, 40+33+30+10+9+1, 40+33+30+10+9+4+1, 40+33+30+10+9+5+1,
 40+33+30+11+9+1, 40+33+30+11+9+4+1, 40+33+30+11+9+5+1, 40+33+30+12+1, 40+33+30+12+2+1,
 40+33+30+12+3+1, 40+33+30+12+4+1, 40+33+30+12+5+1, 40+33+30+12+6+5+1, 40+33+30+12+7+5+1,
 40+33+30+12+8+1, 40+33+30+12+8+4+1, 40+33+30+12+8+5+1, 40+33+30+12+9+1, 40+33+30+12+9+4+1,
 20 40+33+30+12+9+5+1, 40+33+30+12+10+9+1, 40+33+30+12+10+9+4+1, 40+33+30+12+10+9+5+1,
 40+33+30+12+11+9+1, 40+33+30+12+11+9+4+1, 40+33+30+12+11+9+5+1, 40+33+30+14+1,
 40+33+30+14+2+1, 40+33+30+14+3+1, 40+33+30+14+4+1, 40+33+30+14+5+1, 40+33+30+14+6+5+1,
 40+33+30+14+7+5+1, 40+33+30+14+8+1, 40+33+30+14+8+4+1, 40+33+30+14+8+5+1, 40+33+30+14+9+1,
 40+33+30+14+9+4+1, 40+33+30+14+9+5+1, 40+33+30+14+10+9+1, 40+33+30+14+10+9+4+1,
 25 40+33+30+14+10+9+5+1, 40+33+30+14+11+9+1, 40+33+30+14+11+9+4+1, 40+33+30+14+11+9+5+1,
 40+33+30+16+1, 40+33+30+16+2+1, 40+33+30+16+3+1, 40+33+30+16+4+1, 40+33+30+16+5+1,
 40+33+30+16+6+5+1, 40+33+30+16+7+5+1, 40+33+30+16+8+1, 40+33+30+16+8+4+1, 40+33+30+16+8+5+1,
 40+33+30+16+9+1, 40+33+30+16+9+4+1, 40+33+30+16+9+5+1, 40+33+30+16+10+9+1,
 40+33+30+16+10+9+4+1, 40+33+30+16+10+9+5+1, 40+33+30+16+11+9+1, 40+33+30+16+11+9+4+1,
 30 40+33+30+16+11+9+5+1, 41+1, 41+2+1, 41+3+1, 41+4+1, 41+5+1, 41+6+5+1, 41+7+5+1, 41+8+1, 41+8+4+1,
 41+8+5+1, 41+9+1, 41+9+4+1, 41+9+5+1, 41+10+9+1, 41+10+9+4+1, 41+10+9+5+1, 41+11+9+1,
 41+11+9+4+1, 41+11+9+5+1, 41+12+1, 41+12+2+1, 41+12+3+1, 41+12+4+1, 41+12+5+1, 41+12+6+5+1,
 41+12+7+5+1, 41+12+8+1, 41+12+8+4+1, 41+12+8+5+1, 41+12+9+1, 41+12+9+4+1, 41+12+9+5+1,
 41+12+10+9+1, 41+12+10+9+4+1, 41+12+10+9+5+1, 41+12+11+9+1, 41+12+11+9+4+1, 41+12+11+9+5+1,
 35 41+14+1, 41+14+2+1, 41+14+3+1, 41+14+4+1, 41+14+5+1, 41+14+6+5+1, 41+14+7+5+1, 41+14+8+1,
 41+14+8+4+1, 41+14+8+5+1, 41+14+9+1, 41+14+9+4+1, 41+14+9+5+1, 41+14+10+9+1, 41+14+10+9+4+1,
 41+14+10+9+5+1, 41+14+11+9+1, 41+14+11+9+4+1, 41+14+11+9+5+1, 41+16+1, 41+16+2+1, 41+16+3+1,
 41+16+4+1, 41+16+5+1, 41+16+6+5+1, 41+16+7+5+1, 41+16+8+1, 41+16+8+4+1, 41+16+8+5+1, 41+16+9+1,
 41+16+9+4+1, 41+16+9+5+1, 41+16+10+9+1, 41+16+10+9+4+1, 41+16+10+9+5+1, 41+16+11+9+1,
 40 41+16+11+9+4+1, 41+16+11+9+5+1, 42+41+1, 42+41+2+1, 42+41+3+1, 42+41+4+1, 42+41+5+1,
 42+41+6+5+1, 42+41+7+5+1, 42+41+8+1, 42+41+8+4+1, 42+41+8+5+1, 42+41+9+1, 42+41+9+4+1,
 42+41+9+5+1, 42+41+10+9+1, 42+41+10+9+4+1, 42+41+10+9+5+1, 42+41+11+9+1, 42+41+11+9+4+1,
 42+41+11+9+5+1, 42+41+12+1, 42+41+12+2+1, 42+41+12+3+1, 42+41+12+4+1, 42+41+12+5+1,
 42+41+12+6+5+1, 42+41+12+7+5+1, 42+41+12+8+1, 42+41+12+8+4+1, 42+41+12+8+5+1, 42+41+12+9+1,
 45 42+41+12+9+4+1, 42+41+12+9+5+1, 42+41+12+10+9+1, 42+41+12+10+9+4+1, 42+41+12+10+9+5+1,
 42+41+12+11+9+1, 42+41+12+11+9+4+1, 42+41+12+11+9+5+1, 42+41+14+1, 42+41+14+2+1, 42+41+14+3+1,
 42+41+14+4+1, 42+41+14+5+1, 42+41+14+6+5+1, 42+41+14+7+5+1, 42+41+14+8+1, 42+41+14+8+4+1,
 42+41+14+8+5+1, 42+41+14+9+1, 42+41+14+9+4+1, 42+41+14+9+5+1, 42+41+14+10+9+1,
 42+41+14+10+9+4+1, 42+41+14+10+9+5+1, 42+41+14+11+9+1, 42+41+14+11+9+4+1, 42+41+14+11+9+5+1,
 50 42+41+16+1, 42+41+16+2+1, 42+41+16+3+1, 42+41+16+4+1, 42+41+16+5+1, 42+41+16+6+5+1,
 42+41+16+7+5+1, 42+41+16+8+1, 42+41+16+8+4+1, 42+41+16+8+5+1, 42+41+16+9+1, 42+41+16+9+4+1,
 42+41+16+9+5+1, 42+41+16+10+9+1, 42+41+16+10+9+4+1, 42+41+16+10+9+5+1, 42+41+16+11+9+1,
 42+41+16+11+9+4+1, 42+41+16+11+9+5+1, 43+5+1, 44+43+5+1, 45+43+5+1, 46+43+5+1, 47+43+5+1,
 48+43+5+1, 49+1, 49+2+1, 49+3+1, 49+4+1, 49+5+1, 49+6+5+1, 49+7+5+1, 49+8+1, 49+8+4+1, 49+8+5+1,
 55 49+9+1, 49+9+4+1, 49+9+5+1, 49+10+9+1, 49+10+9+4+1, 49+10+9+5+1, 49+11+9+1, 49+11+9+4+1,
 49+11+9+5+1, 49+12+1, 49+12+2+1, 49+12+3+1, 49+12+4+1, 49+12+5+1, 49+12+6+5+1, 49+12+7+5+1,
 49+12+8+1, 49+12+8+4+1, 49+12+8+5+1, 49+12+9+1, 49+12+9+4+1, 49+12+9+5+1, 49+12+10+9+1,
 49+12+10+9+4+1, 49+12+10+9+5+1, 49+12+11+9+1, 49+12+11+9+4+1, 49+12+11+9+5+1, 49+14+1,
 49+14+2+1, 49+14+3+1, 49+14+4+1, 49+14+5+1, 49+14+6+5+1, 49+14+7+5+1, 49+14+8+1, 49+14+8+4+1,
 60 49+14+8+5+1, 49+14+9+1, 49+14+9+4+1, 49+14+9+5+1, 49+14+10+9+1, 49+14+10+9+4+1, 49+14+10+9+5+1,
 49+14+11+9+1, 49+14+11+9+4+1, 49+14+11+9+5+1, 49+16+1, 49+16+2+1, 49+16+3+1, 49+16+4+1,
 49+16+5+1, 49+16+6+5+1, 49+16+7+5+1, 49+16+8+1, 49+16+8+4+1, 49+16+8+5+1, 49+16+9+1,
 49+16+9+4+1, 49+16+9+5+1, 49+16+10+9+1, 49+16+10+9+4+1, 49+16+10+9+5+1, 49+16+11+9+1,
 49+16+11+9+4+1, 49+16+11+9+5+1, 49+17+1, 49+17+2+1, 49+17+3+1, 49+17+4+1, 49+17+5+1,
 65 49+17+6+5+1, 49+17+7+5+1, 49+17+8+1, 49+17+8+4+1, 49+17+8+5+1, 49+17+9+1, 49+17+9+4+1,
 49+17+9+5+1, 49+17+10+9+1, 49+17+10+9+4+1, 49+17+10+9+5+1, 49+17+11+9+1, 49+17+11+9+4+1,

- 49+17+11+9+5+1, 49+17+12+1, 49+17+12+2+1, 49+17+12+3+1, 49+17+12+4+1, 49+17+12+5+1, 49+17+12+6+5+1, 49+17+12+7+5+1, 49+17+12+8+1, 49+17+12+8+4+1, 49+17+12+8+5+1, 49+17+12+9+1, 49+17+12+9+4+1, 49+17+12+9+5+1, 49+17+12+10+9+1, 49+17+12+10+9+4+1, 49+17+12+10+9+5+1, 49+17+12+11+9+1, 49+17+12+11+9+4+1, 49+17+12+11+9+5+1, 49+17+14+1, 49+17+14+2+1, 49+17+14+3+1, 49+17+14+4+1, 49+17+14+5+1, 49+17+14+6+5+1, 49+17+14+7+5+1, 49+17+14+8+1, 49+17+14+8+4+1, 49+17+14+8+5+1, 49+17+14+9+1, 49+17+14+9+4+1, 49+17+14+9+5+1, 49+17+14+10+9+1, 49+17+14+10+9+4+1, 49+17+14+10+9+5+1, 49+17+14+11+9+1, 49+17+14+11+9+4+1, 49+17+14+11+9+5+1, 49+17+16+1, 49+17+16+2+1, 49+17+16+3+1, 49+17+16+4+1, 49+17+16+5+1, 49+17+16+6+5+1, 49+17+16+7+5+1, 49+17+16+8+1, 49+17+16+8+4+1, 49+17+16+8+5+1, 49+17+16+9+1, 49+17+16+9+4+1, 49+17+16+9+5+1, 49+17+16+10+9+1, 49+17+16+10+9+4+1, 49+17+16+10+9+5+1, 49+17+16+11+9+1, 49+17+16+11+9+4+1, 49+17+16+11+9+5+1, 49+22+1, 49+22+2+1, 49+22+3+1, 49+22+4+1, 49+22+5+1, 49+22+6+5+1, 49+22+7+5+1, 49+22+8+1, 49+22+8+4+1, 49+22+8+5+1, 49+22+9+1, 49+22+9+4+1, 49+22+9+5+1, 49+22+10+9+1, 49+22+10+9+4+1, 49+22+10+9+5+1, 49+22+11+9+1, 49+22+11+9+4+1, 49+22+11+9+5+1, 49+22+12+1, 49+22+12+2+1, 49+22+12+3+1, 49+22+12+4+1, 49+22+12+5+1, 49+22+12+6+5+1, 49+22+12+7+5+1, 49+22+12+8+1, 49+22+12+8+4+1, 49+22+12+8+5+1, 49+22+12+9+1, 49+22+12+9+4+1, 49+22+12+9+5+1, 49+22+12+10+9+1, 49+22+12+10+9+4+1, 49+22+12+10+9+5+1, 49+22+12+11+9+1, 49+22+12+11+9+4+1, 49+22+12+11+9+5+1, 49+22+14+1, 49+22+14+2+1, 49+22+14+3+1, 49+22+14+4+1, 49+22+14+5+1, 49+22+14+6+5+1, 49+22+14+7+5+1, 49+22+14+8+1, 49+22+14+8+4+1, 49+22+14+8+5+1, 49+22+14+9+1, 49+22+14+9+4+1, 49+22+14+9+5+1, 49+22+14+10+9+1, 49+22+14+10+9+4+1, 49+22+14+10+9+5+1, 49+22+14+11+9+1, 49+22+14+11+9+4+1, 49+22+14+11+9+5+1, 49+22+16+1, 49+22+16+2+1, 49+22+16+3+1, 49+22+16+4+1, 49+22+16+5+1, 49+22+16+6+5+1, 49+22+16+7+5+1, 49+22+16+8+1, 49+22+16+8+4+1, 49+22+16+8+5+1, 49+22+16+9+1, 49+22+16+9+4+1, 49+22+16+9+5+1, 49+22+16+10+9+1, 49+22+16+10+9+4+1, 49+22+16+10+9+5+1, 49+22+16+11+9+1, 49+22+16+11+9+4+1, 49+22+16+11+9+5+1, 49+30+1, 49+30+2+1, 49+30+3+1, 49+30+4+1, 49+30+5+1, 49+30+6+5+1, 49+30+7+5+1, 49+30+8+1, 49+30+8+4+1, 49+30+8+5+1, 49+30+9+1, 49+30+9+4+1, 49+30+9+5+1, 49+30+10+9+1, 49+30+10+9+4+1, 49+30+10+9+5+1, 49+30+11+9+1, 49+30+11+9+4+1, 49+30+11+9+5+1, 49+30+12+1, 49+30+12+2+1, 49+30+12+3+1, 49+30+12+4+1, 49+30+12+5+1, 49+30+12+6+5+1, 49+30+12+7+5+1, 49+30+12+8+1, 49+30+12+8+4+1, 49+30+12+8+5+1, 49+30+12+9+1, 49+30+12+9+4+1, 49+30+12+9+5+1, 49+30+12+10+9+1, 49+30+12+10+9+4+1, 49+30+12+10+9+5+1, 49+30+12+11+9+1, 49+30+12+11+9+4+1, 49+30+12+11+9+5+1, 49+30+14+1, 49+30+14+2+1, 49+30+14+3+1, 49+30+14+4+1, 49+30+14+5+1, 49+30+14+6+5+1, 49+30+14+7+5+1, 49+30+14+8+1, 49+30+14+8+4+1, 49+30+14+8+5+1, 49+30+14+9+1, 49+30+14+9+4+1, 49+30+14+9+5+1, 49+30+14+10+9+1, 49+30+14+10+9+4+1, 49+30+14+10+9+5+1, 49+30+14+11+9+1, 49+30+14+11+9+4+1, 49+30+14+11+9+5+1, 49+30+16+1, 49+30+16+2+1, 49+30+16+3+1, 49+30+16+4+1, 49+30+16+5+1, 49+30+16+6+5+1, 49+30+16+7+5+1, 49+30+16+8+1, 49+30+16+8+4+1, 49+30+16+8+5+1, 49+30+16+9+1, 49+30+16+9+4+1, 49+30+16+9+5+1, 49+30+16+10+9+1, 49+30+16+10+9+4+1, 49+30+16+10+9+5+1, 49+30+16+11+9+1, 49+30+16+11+9+4+1, 49+30+16+11+9+5+1, 50+1, 50+4+1, 51+1, 51+4+1, 52+1, 52+4+1, 53+1, 53+4+1, 54+1, 54+2+1, 54+3+1, 54+4+1, 54+5+1, 54+6+5+1, 54+7+5+1, 55+1, 55+5+1 y 56+1.

- En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración anterior proporcionada mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "8+4+1" por ejemplo se refiere a la realización 8) que depende de la realización 4), que depende de la realización 1), es decir, la realización "8+4+1" corresponde la realización 1) limitada además por las características de las realizaciones 4) y 8). Asimismo, "10+9+4+1" se refiere a la realización 10) que depende *mutatis mutandis* de las realizaciones 9) y 4), que depende de la realización 1), es decir, la realización "10+9+4+1" corresponde a la realización 1) limitada además por las características de la realización 4), limitada además por las características de las realizaciones 9) y 10).

Los compuestos de la fórmula I pueden elaborarse de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos que se describen en el presente documento a continuación.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

- 50 Abreviaturas:

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

- | | |
|--------|--|
| Ac | acetilo |
| AcOH | ácido acético |
| Alloc | aliloxicarbonilo |
| 55 ac. | acuoso |
| Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| Bs | 4-bromobencensulfonilo (brosilato) |
| Cbz | benciloxicarbonilo |
| CC | cromatografía en columna sobre gel de sílice |
| 60 CDI | 1,1'-carbonildiimidazol |
| Cipro | ciprofloxacín |

	Cy	ciclohexilo
	DAD	detección por red de diodos
	dba	dibencilidenacetona
	DCE	1,2-dicloroetano
5	DCM	diclorometano
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
10	DPPA	difenilfosforil azida
	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EA	acetato de etilo
	EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	ELSD	detector evaporativo de dispersión de luz
15	IEN	ionización por electropulverizador
	eq.	equivalente
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	Hept	heptano
20	Hex	hexano
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	HV	condiciones de alto vacío
	IT	temperatura interna
	LC	cromatografía líquida
25	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	EM	espectroscopía de masas
	Ms	metansulfonilo (mesilo)
30	Nf	nonafluorobutansulfonilo
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	Ns	4-nitrobencensulfonilo (nosilato)
	org.	orgánico
	PCy ₃	triciclohexilfosfina
35	Pd/C	paladio en carbono
	Pd(OH) ₂ /C	dihidróxido de paladio en carbono
	PEPPSI™-IPr	dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II)
	Ph	fenilo
	PMB	4-metoxibencilo
40	HPLC prep.	cromatografía líquida preparativa de alta presión
	Pyr	piridina
	Q-phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
45	SK-CC01-A	complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) dinorbornilfosfina
	S-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
	TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
50	TBME	<i>terc</i> -butil metil éter
	tBu	<i>terc</i> -butilo
	TEA	trietilamina
	Tf	trifluorometansulfonilo (triflilo)
	TFA	ácido trifluoroacético
55	THF	tetrahidrofurán
	TLC	cromatografía de capa delgada
	t _R	tiempo de retención
	Ts	<i>para</i> -toluensulfonilo
	XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

60 Técnicas generales de reacción:Técnica general de reacción 1 (aminación reductora):

La reacción entre la amina y el aldehído o cetona se lleva a cabo en un sistema disolvente que permite la retirada del agua formada a través de medios físicos o químicos (por ejemplo, la destilación del azeótropo de disolvente-

agua o la presencia de agentes de secado como tamices moleculares, $MgSO_4$ o Na_2SO_4). Tal disolvente es habitualmente tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o una mezcla de disolventes como DCE/MeOH. La reacción puede catalizarse mediante trazas de ácido (usualmente AcOH). La imina intermedia se reduce con un agente reductor idóneo (por ejemplo, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, o $NaBH(OAc)_3$) o a través de la hidrogenación sobre un catalizador de metal noble, tal como Pd/C. La reacción se lleva a cabo entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $110\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción también puede llevarse a cabo en un solo tubo. También puede realizarse en disolventes próticos como MeOH o agua en presencia de un complejo de picolina-borano (Sato y col., *Tetrahedron* (2004), 60, 7899-7906).

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

Los grupos protectores de Cbz se retiran mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o $Pd(OH)_2/C$). El grupo Boc se retira bajo condiciones ácidas como HCl en un solvente org. como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente como DCM. El grupo Alloc se retira en presencia de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio (0) en presencia de un eliminador de cationes de alilo como la morfolina, dimedona o hidruro de tributiltin entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$ en un disolvente como THF. El grupo 4-metoxibencilo se retira mediante la utilización de TFA puro o diluido en un disolvente como DCM. Se han descrito procedimientos generales adicionales para retirar grupos protectores de aminas en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^{ra} Ed (1999), 494-653 (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 3 (acoplamiento de Suzuki):

El haluro aromático (habitualmente un bromuro) se hace reaccionar con el derivado de ácido borónico necesario o su equivalente éster de boronato (por ejemplo, pinacol éster) en presencia de un catalizador de paladio y una base como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , tBuONa o tBuOK entre $20\text{ }^\circ\text{C}$ y $120\text{ }^\circ\text{C}$ en un disolvente como tolueno, THF, dioxano, DME o DMF, habitualmente en presencia de agua (20 a 50 %). Ejemplos de catalizadores de paladio típicos son los complejos de triarilfosfina paladio como $Pd(PPh_3)_4$. Estos catalizadores también pueden prepararse *in situ* a partir de una fuente común de paladio como $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$ y un ligando como trialquilfosfinas (por ejemplo, PCy_3 o $P(tBu)_3$), dialquilfosfinobifenilos (por ejemplo, S-Phos) o ferrocenilfosfinas (por ejemplo, Q-phos). En forma alternativa, se puede utilizar un precatalizador disponible en el mercado a base de paladaciclo (por ejemplo, SK-CC01-A) o complejos de carbeno *N*-heterocíclico (por ejemplo, PEPPSITM-IPr). La reacción también puede llevarse a cabo mediante la utilización del triflato aromático correspondiente. Variaciones adicionales de la reacción se describen en Miyaura and Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), 95, 2457-2483, Bellina y col., *Synthesis* (2004), 2419-2440, Mauger and Mignani, *Aldrichimica Acta* (2006), 39, 17-24, Kantchev y col., *Aldrichimica Acta* (2006), 39, 97-111, Fu, *Acc. Chem. Res.* (2008), 41, 1555-1564, y las referencias que se citan en la presente.

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

Los grupos éter de sililo se retiran usando fuentes de aniones de fluoruro como TBAF en THF entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $+40\text{ }^\circ\text{C}$ o HF en MeCN entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $+40\text{ }^\circ\text{C}$ o mediante la utilización de condiciones ácidas como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH. Los procedimientos adicionales para retirar los grupos TBDMS y TBDPS se proporcionan en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^{ra} Ed (1999), 133-139 y 142-143 respectivamente (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). Otros procedimientos generales para retirar los grupos protectores de alcoholes se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^{ra} Ed (1999), 23-147 (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 5 (activación del alcohol):

El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl, BsCl, NfCl, NsCl o TsCl en presencia de una base como TEA en un disolvente aprótico seco como Pir, THF o DCM entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $+50\text{ }^\circ\text{C}$. En el caso del triflato o mesilato, también pueden usarse Tf_2O o Ms_2O .

Técnica general de reacción 6 (formación de derivados del yodo, cloro o bromo):

Los sulfonatos obtenidos usando la técnica general de reacción 5 pueden hacerse reaccionar con un halogenuro de sodio como NaI o NaBr en MeCN o DMF entre $40\text{ }^\circ\text{C}$ y $120\text{ }^\circ\text{C}$, lo cual proporciona los derivados de yoduro correspondientes. En forma alternativa, los correspondientes bromuros o cloruros también pueden obtenerse mediante la reacción de los derivados de alcohol correspondientes con PBr_3 o PCl_3 respectivamente.

Procedimientos generales de preparación:

Preparación de los compuestos de la fórmula I:

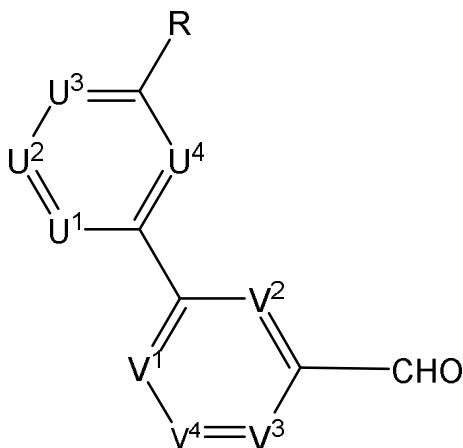
Los compuestos de la fórmula I pueden fabricarse mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones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

Las subsecciones a) a e) a continuación en el presente documento, describen los procedimientos generales para la

- 5 preparación de los compuestos de la fórmula I. A menos que se indique lo contrario, los grupos genéricos R, U¹, U², U³, U⁴, V¹, V², V³, V⁴, W, X y Q son como se define para la fórmula I. Los procedimientos sintéticos generales utilizados en forma repetida a lo largo del texto a continuación se mencionan y describen en la sección anterior titulada "Técnicas generales de reacción". En algunos casos, ciertos grupos genéricos pueden ser incompatibles con la disposición ilustrada en los procedimientos y esquemas debajo y por lo tanto requerirán el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es muy conocido en la técnica (ver, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

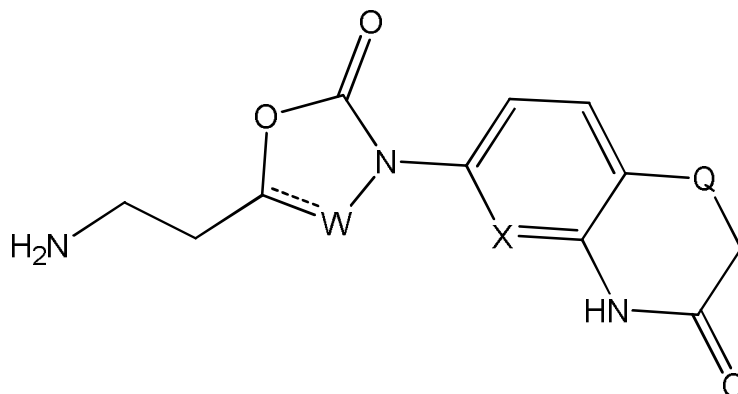
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse mediante:

- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

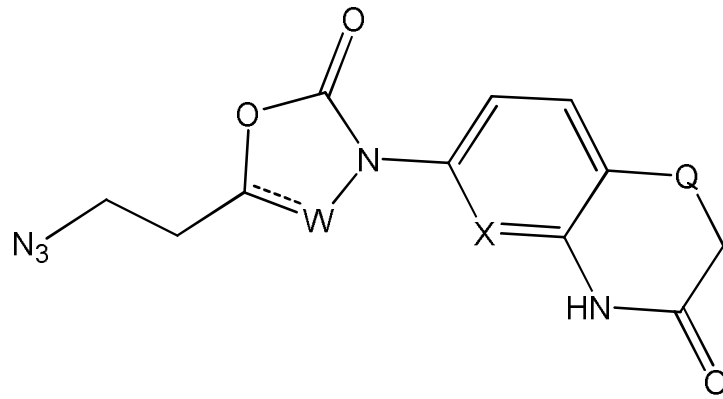
10 en la que R, U¹, U², U³, U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ son como se define en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula III



III

- 15 en la que W, X y Q son como se define en la fórmula I, usando la técnica general de reacción 1; o

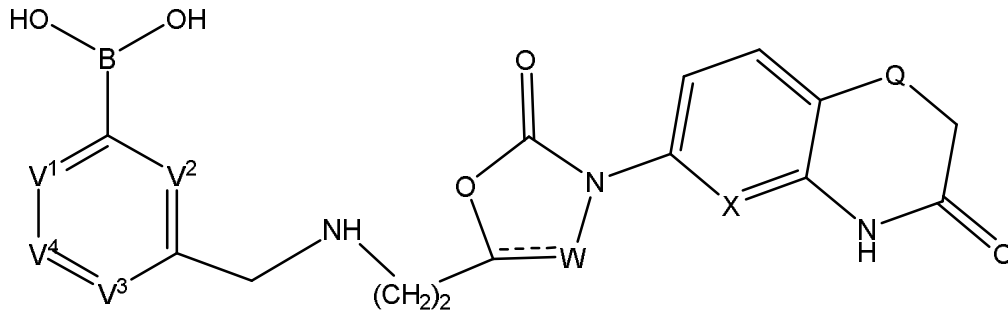
- b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



IV

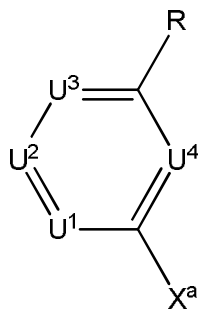
en la que W, X y Q son como se define en la fórmula I, con PPh₃ seguido de la reacción con un compuesto de la fórmula II como se define en la sección a), usando la técnica general de reacción 1; o

- 5 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V



V

en la que V¹, V², V³, V⁴, W, X y Q son como se define en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula VI

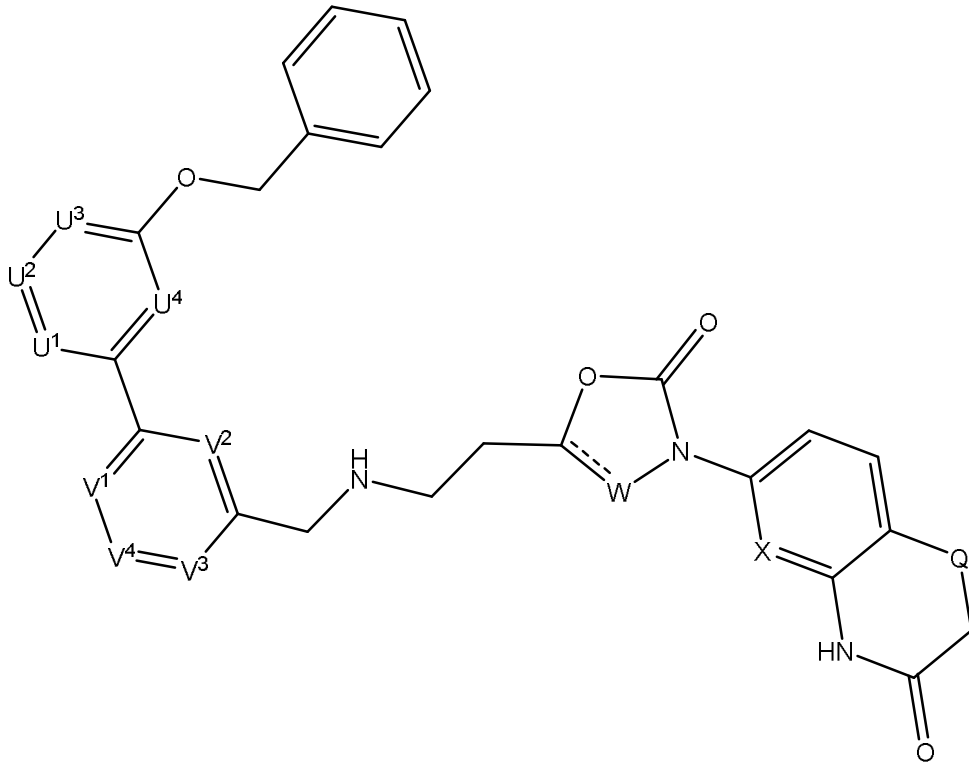


VI

10

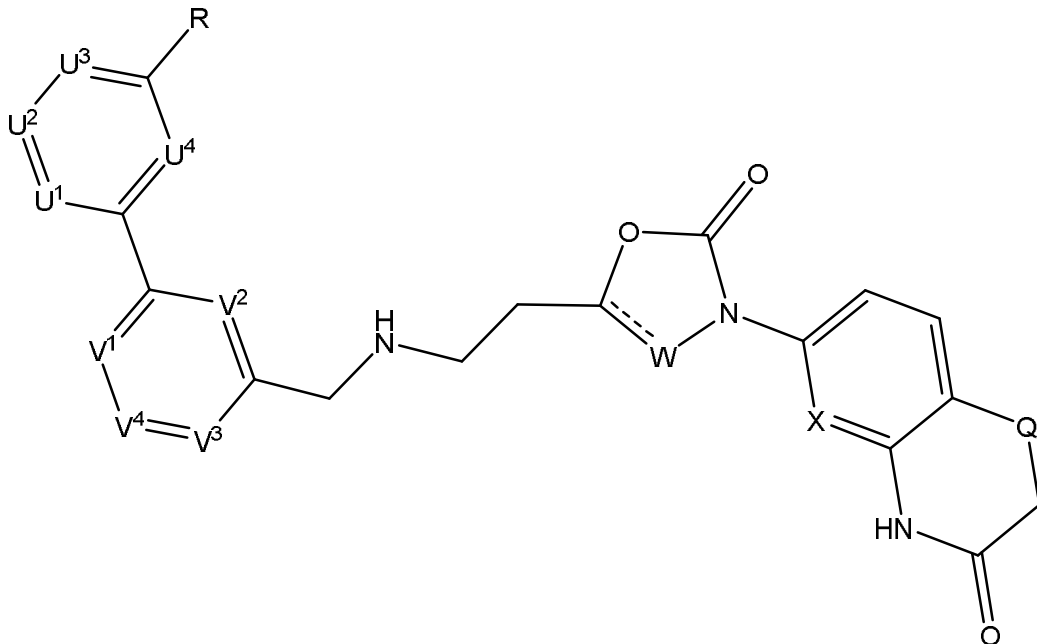
en la que U¹, U², U³, U⁴ y R tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I y X^a representa un halógeno, tal como bromo o OTf, usando la técnica general de reacción 3; o

- d) hidrogenación, usando la técnica general de reacción 4, de un compuesto de la fórmula VII



VII

en la que U¹, U², U³, U⁴, V¹, V², V³, V⁴, W, X y Q son como se define en la fórmula I, o un compuesto de la fórmula VIIa

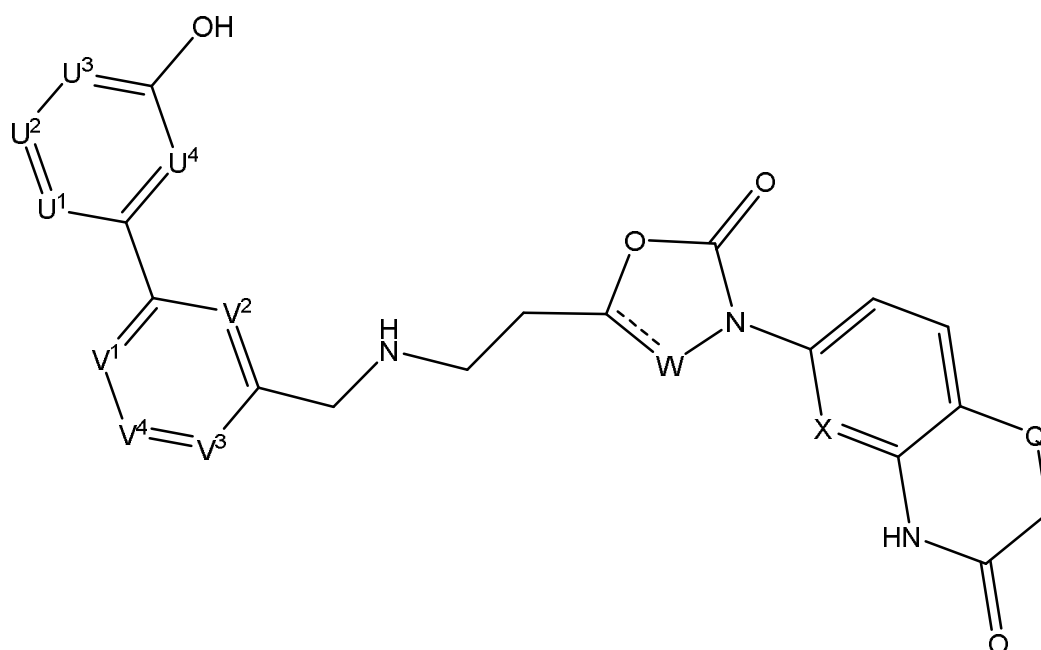


VIIa

en la que uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V² representa un átomo de carbono que posee un grupo benciloxi (los otros de U¹, U², U³, U⁴, V¹ y V² siendo como se define en la fórmula I) y R, V³, V⁴, W, X y Q son como se define en la fórmula I, a fin de obtener los derivados hidroxí correspondientes de la fórmula I; o

5

10 e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII



VIII

5 en la que U¹, U², U³, U⁴, V¹, V², V³, V⁴, W, X y Q son como se define en la fórmula I con un alquilante como yoduro de metilo o dimetilsulfato en presencia de una base como Na₂CO₃, K₂CO₃, DBU, NaH o en presencia de trietilclorosilano entre 20 °C y 100 °C, a fin de obtener los compuestos de la fórmula I en la que R es metoxi, mediante los cuales la amina básica puede protegerse en forma opcional antes y desprotegerse después de la reacción de alquilación mediante los procedimientos generales conocidos.

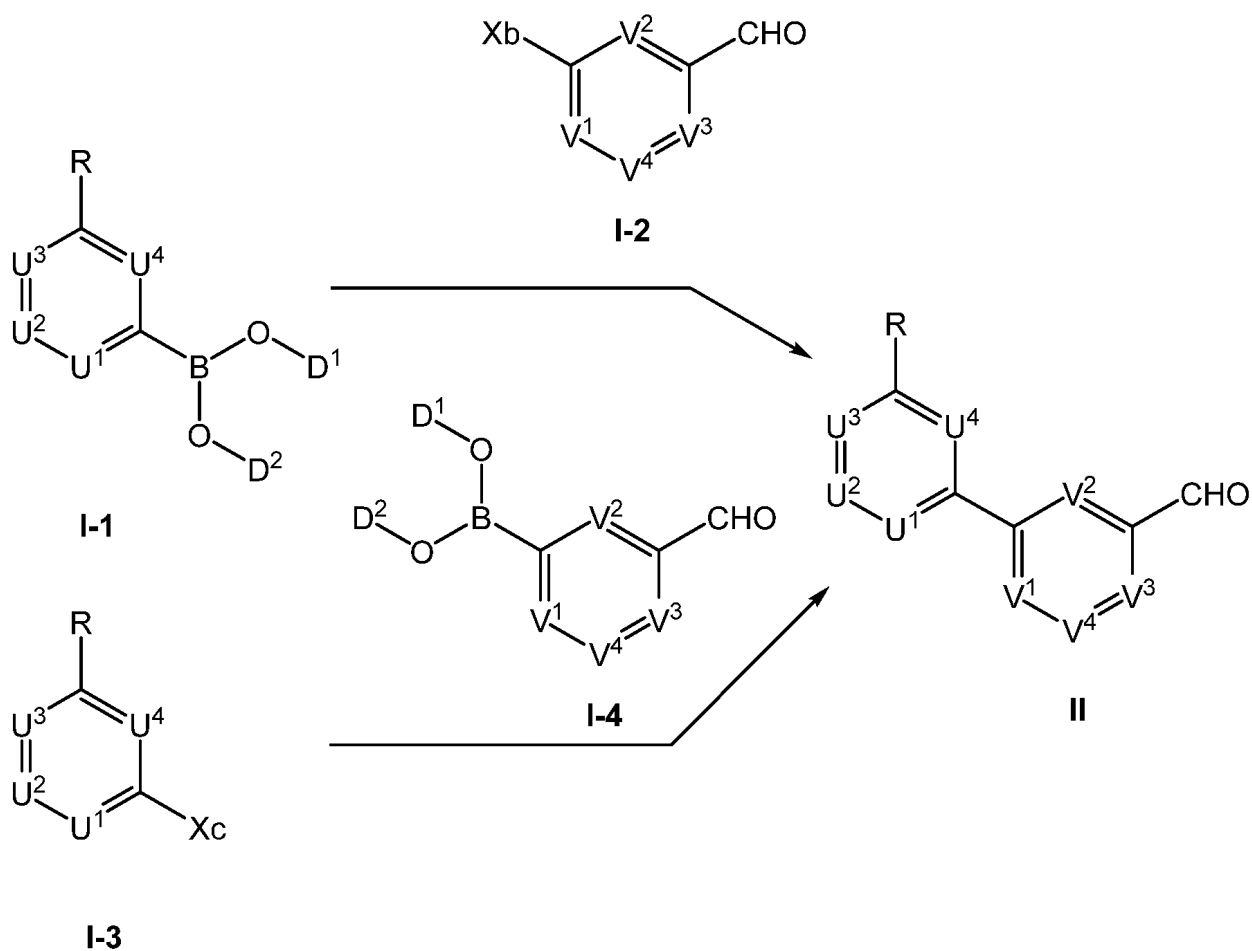
Los compuestos de la fórmula I obtenidos de esa manera pueden, si se desea, convertirse a sus sales, y notablemente a sus sales farmacéuticamente aceptables mediante la utilización de procedimientos convencionales.

10 Además, siempre que los compuestos de la fórmula I se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse mediante la utilización de procedimientos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC en una fase estacionaria quiral 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 la HPLC quiral son
 15 una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina como TEA, dietilamina) y eluyente B (Hex), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min.

Preparación de los productos intermedios de síntesis de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIIa y VIII:

Compuestos de la fórmula II:

20 Los compuestos de la fórmula II se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse como se resume en el Esquema 1 a continuación en el presente documento.



Esquema 1

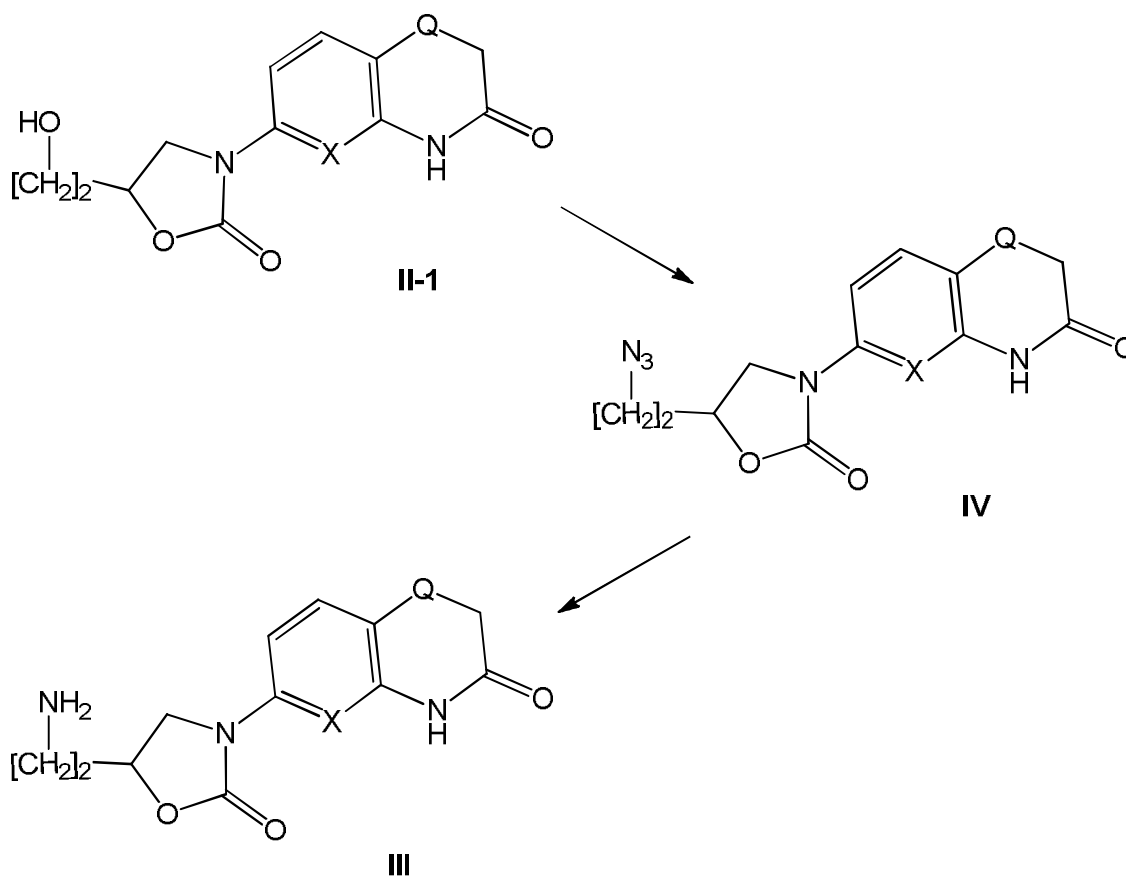
En el Esquema 1, R, U¹, U², U³, U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ son como se define en la fórmula I, X_b y X_c representan un halógeno como bromo o cloro y D¹ y D² representan H, metilo o etilo o D¹ y D² juntos representan CH₂C(Me)₂CH₂ o C(Me)₂C(Me)₂.

5

Los ésteres o ácidos borónicos de la fórmula I-1 pueden hacerse reaccionar con los aldehídos de la fórmula I-2 usando la técnica general de reacción 3. En forma alternativa, los ésteres o ácidos borónicos de la fórmula I-4 pueden hacerse reaccionar con derivados halogenados de la fórmula I-3 usando la técnica general de reacción 3.

Compuestos de las fórmulas III y IV:

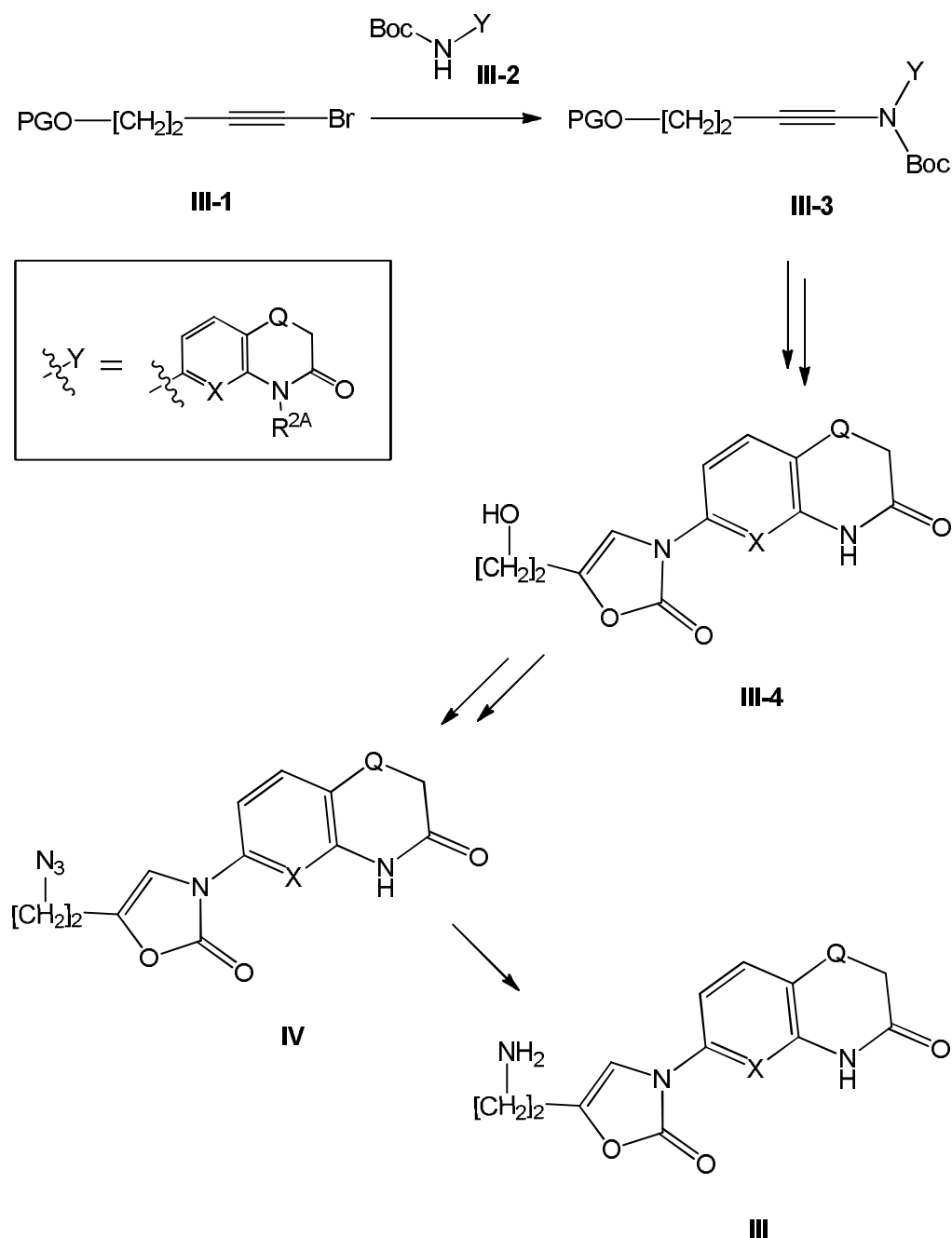
10 Los compuestos de las fórmulas III y IV en las que la línea de puntos no representa un enlace pueden prepararse tal como se describe o en analogía con el documento WO 2008/126024, WO 2009/104147 o WO 2010/041194, o como se resume en el Esquema 2 a continuación el presente documento.

**Esquema 2**

En el Esquema 2, X y Q son como se define en la fórmula I.

- 5 Los derivados de alcoholes de la fórmula II-1 pueden hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{R}^A$ en la que R^A representa metilo, trifluorometilo o toliilo usando la técnica general de reacción 5. Los sulfonatos resultantes pueden hacerse reaccionar, en forma opcional, con NaI usando la técnica general de reacción 6, y los productos intermedios resultantes (sulfonatos o yoduros) después pueden hacerse reaccionar con NaN_3 . Los compuestos de la fórmula IV así obtenidos pueden transformarse en derivados de la fórmula III mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble o mediante la reacción con PPh_3 en presencia de agua.
- 10 Los compuestos quirales de la fórmula III pueden obtenerse comenzando a partir de las moléculas quirales de la fórmula II-1 o a través de la separación quiral en cualquier etapa de la síntesis.

Los compuestos de la fórmula III en la que la línea de puntos representa un enlace y W representa CH pueden prepararse tal como se resume en el Esquema 3 a continuación en el presente documento.

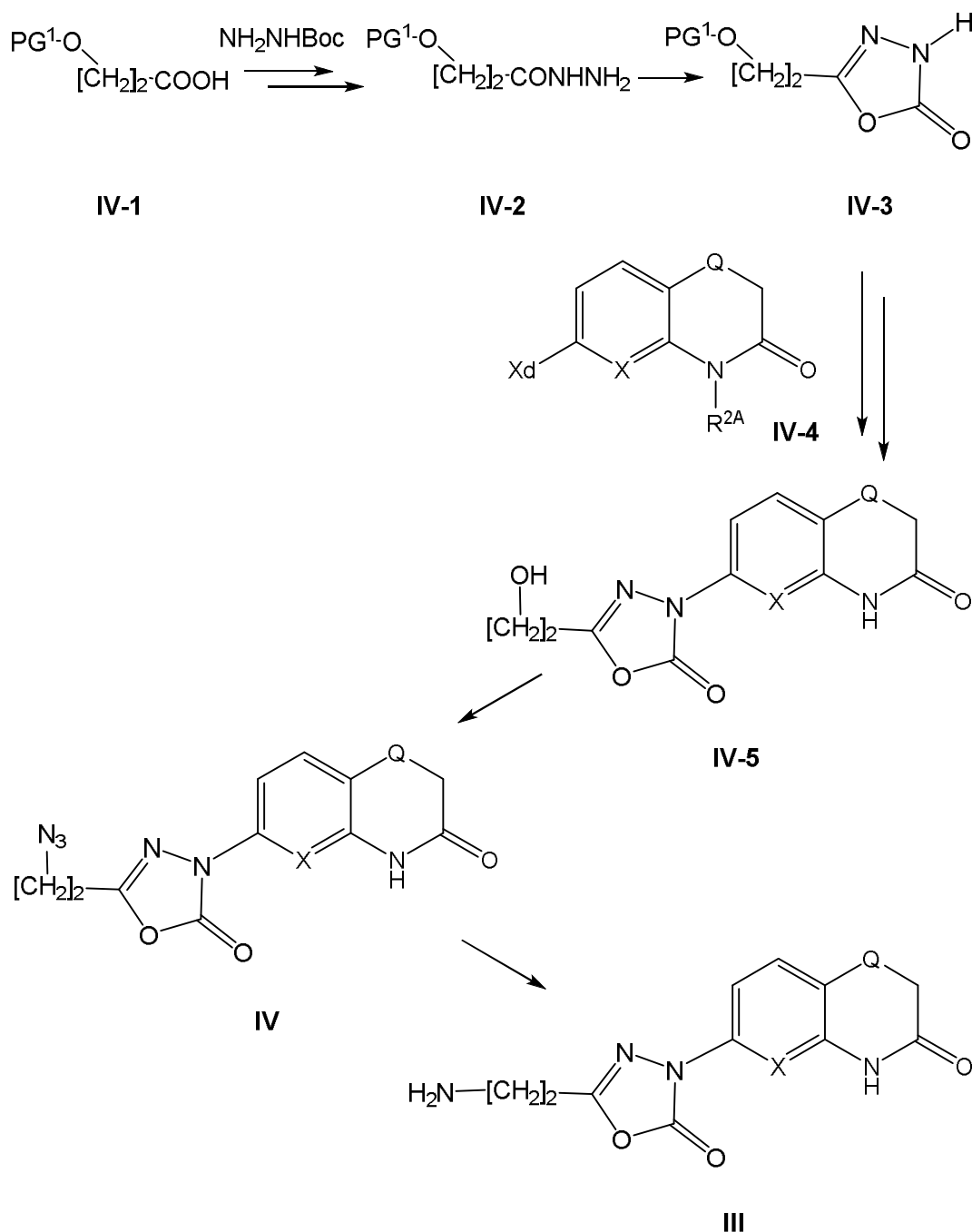


Esquema 3

En el Esquema 3, X y Q son como se define en la fórmula I, PG representa un grupo protector de hidroxilo como TBDMS o TBDPS y R^{2A} representa un grupo protector de amidas como PMB.

- 5 Los derivados de bromoalquino de la fórmula III-1 pueden hacerse reaccionar (Esquema 3) con los derivados secundarios de *tert*-butiloxicarbamato de la fórmula III-2 en condiciones de catalización por Cu(II) lo cual proporciona los derivados de la fórmula III-3, los cuales se transformaron en los derivados de oxazolona de la fórmula III-4 mediante una cicloisomerización catalizada por Au(I) (ver Istrate y col., *Org. Lett.* (2008), 10, 925-928) seguido de la retirada del grupo protector de alcoholes usando la técnica general de reacción 4 (con pérdida del grupo *para*-metoxi). Los derivados de alcohol de la fórmula III-4 pueden hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{R}^A$ en la que R^A representa metilo, trifluorometilo o toliilo usando la técnica general de reacción 5. Los sulfonatos resultantes pueden hacerse reaccionar, en forma opcional, con NaI usando la técnica general de reacción 6, y los productos intermedios resultantes (sulfonatos o yoduros) después pueden hacerse reaccionar con NaN_3 . Los compuestos de la fórmula IV obtenidos de esa manera pueden transformarse en derivados de la fórmula III mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble o mediante la reacción con PPh_3 en presencia de agua.
- 10
- 15

Los compuestos de la fórmula III en la que la línea de puntos representa un enlace y W representa N pueden prepararse tal como se resume en el Esquema 4 a continuación en el presente documento.



Esquema 4

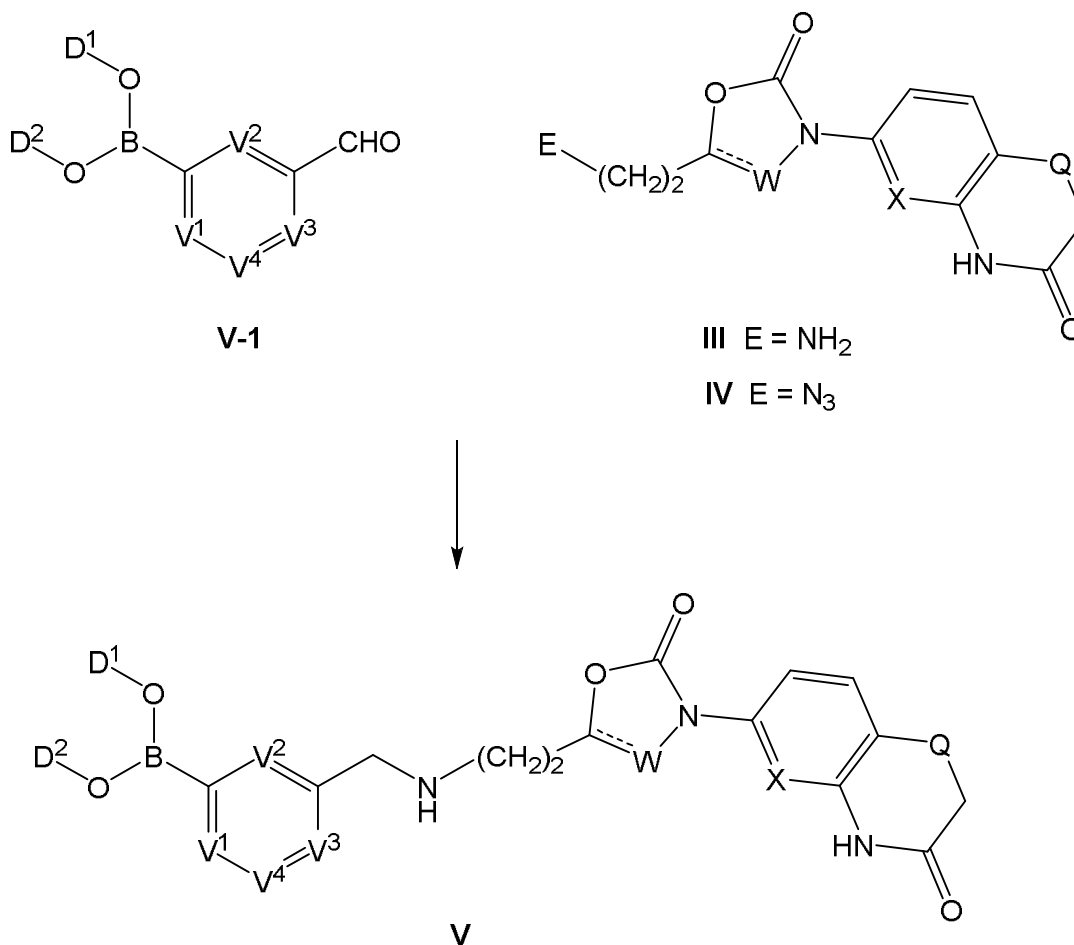
- 5 En el Esquema 4, X, W y Q son como se define en la fórmula I, PG¹ representa un grupo protector de hidroxilo como bencilo, TBDMS o TBDPS, X_d representa un halógeno como cloro, bromo o yodo y R^{2A} representa un grupo protector de amidas como PMB.

- 10 Los ácidos carboxílicos de la fórmula IV-1 pueden hacerse reaccionar (Esquema 4) con carbazato de *tert*-butilo en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos como EDC, seguido de la retirada del grupo protector de Boc usando la técnica general de reacción 2, lo cual proporciona los derivados de la fórmula IV-2. Los compuestos de la fórmula IV-3 pueden obtenerse mediante la reacción de los productos intermedios de la fórmula IV-2 con CDI. Los compuestos de la fórmula IV-3 pueden hacerse reaccionar además con los derivados de la fórmula IV-4 en presencia de (*trans*)-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexandiamina y CuI, seguido de la retirada simultánea de los grupos protectores PG¹ y R^{2A} con TFA, lo cual proporciona los derivados de la fórmula IV-5. Los derivados de alcohol

5 resultantes de la fórmula IV-5 pueden hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{R}^A$ en la que R^A representa metilo, trifluorometilo o toliolo usando la técnica general de reacción 5. Los sulfonatos resultantes pueden hacerse reaccionar, en forma opcional, con NaI usando la técnica general de reacción 6, y los productos intermedios resultantes (sulfonatos o yoduros) después pueden hacerse reaccionar con NaN_3 . Los compuestos de la fórmula IV así obtenidos pueden transformarse en derivados de la fórmula III mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble o mediante la reacción con PPh_3 en presencia de agua.

Compuestos de la fórmula V:

Los compuestos de la fórmula V pueden prepararse tal como se resume en el Esquema 5 a continuación en el presente documento.



10

Esquema 5

En el Esquema 5, V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , W, Q y X son como se define en la fórmula I, D^1 y D^2 representan H, metilo o etilo o D^1 y D^2 juntos representan $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2$ o $\text{C}(\text{Me})_2\text{C}(\text{Me})_2$ y E representa N_3 o NH_2 .

15 Los ácidos o ésteres borónicos de la fórmula V-1 pueden hacerse reaccionar (Esquema 5) con los compuestos de la fórmula III usando la técnica general de reacción 1. En forma alternativa, los compuestos de la fórmula IV pueden hacerse reaccionar con PPh_3 en forma previa a la reacción de los productos intermedios resultantes con los ácidos o ésteres borónicos de la fórmula V-1 usando la técnica general de reacción 1.

Compuestos de la fórmula VI:

20 Los compuestos de la fórmula VI en la que X^a representa un halógeno se encuentran disponibles en el mercado. Los compuestos de la fórmula VI en la que X^a representa OTf pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes en la que X^a representa OH (disponible en el mercado) a través de la reacción con Tf_2O .

Compuestos de las fórmulas VII y VIIa:

Los compuestos de las fórmulas VII y VIIa pueden prepararse a partir de los materiales iniciales apropiados de manera análoga a los procedimientos que se describen en las sub secciones a) a c) y e) de la sección "Preparación

de los compuestos de la fórmula I".

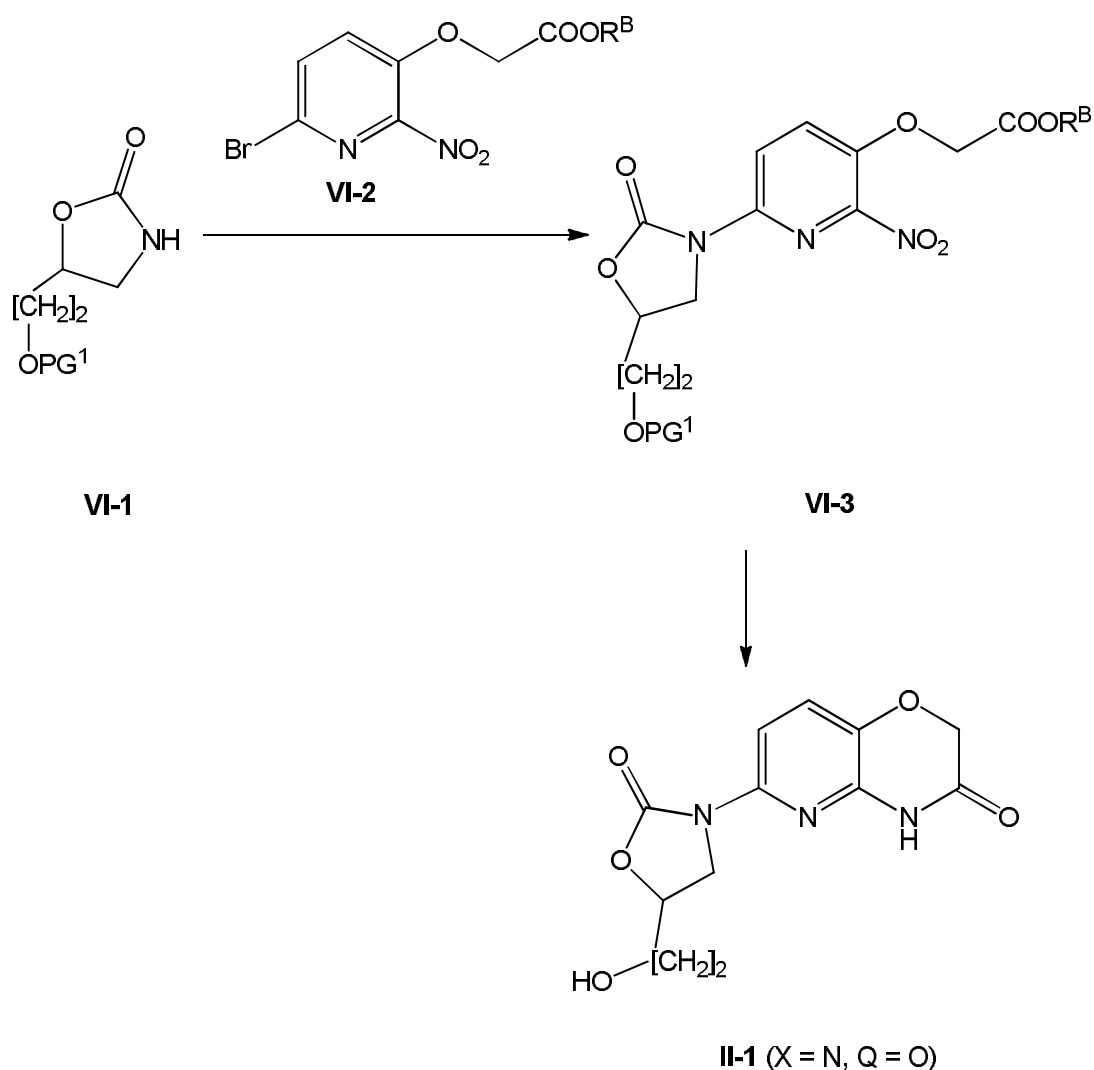
Compuestos de la fórmula VIII:

- 5 Los compuestos de la fórmula VIII pueden prepararse a partir de los materiales iniciales apropiados de manera análoga a los procedimientos que se describen en las sub secciones a) a d) de la sección "Preparación de los compuestos de la fórmula I".

Preparación de los productos intermedios de síntesis de la fórmula I-1, I-2, I-3, I-4, II-1, III-1, III-2, IV-1, IV-4 y V-1:

Los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3 y I-4 se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse tal como se describe en la sección "Ejemplos", de manera análoga a dicha sección o mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

- 10 Los productos intermedios de la fórmula II-1 pueden prepararse tal como se describe o de manera análoga al documento WO 2009/104147 o WO 2009/104159, o, en el caso en el que X es N y Q es O, tal como se resume en el Esquema 6 a continuación en el presente documento.



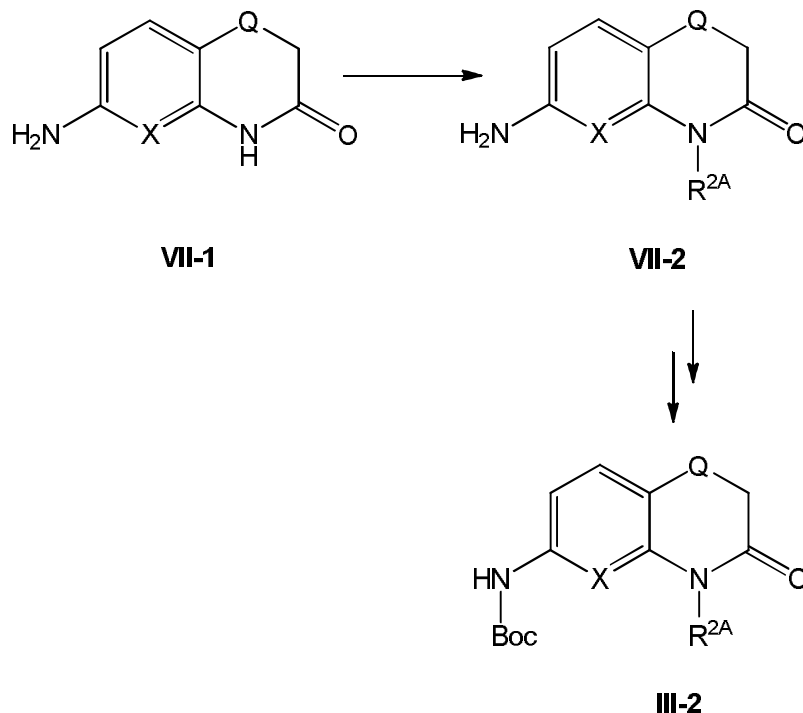
Esquema 6

- 15 En el Esquema 6, PG¹ representa un grupo protector de hidroxilo como bencilo, TBDMS o TBDPS y R^B representa (C₁-C₄)alquilo.

- 20 Los compuestos de la fórmula VI-1 (preparados de acuerdo con el documento WO 2010/041194) pueden hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula VI-2 (preparados de acuerdo con el documento WO 2004/002992) en presencia de CuI, una base inorgánica como K₂CO₃ y N,N-dimetil-etilendiamina, lo cual proporciona los compuestos de la fórmula VI-3. Los últimos pueden calentarse entre 50 y 70 °C en presencia de hierro y cloruro de amonio seguido de reflujo en AcOH, lo cual proporciona los compuestos de la fórmula II-1.

Los productos intermedios de la fórmula III-1 pueden prepararse de acuerdo con Villeneuve y col., *Org. Letters* (2004), 6 (24), 4543-4546.

Los compuestos de la fórmula III-2 pueden prepararse tal como se resume en el Esquema 7 a continuación en el presente documento.



5

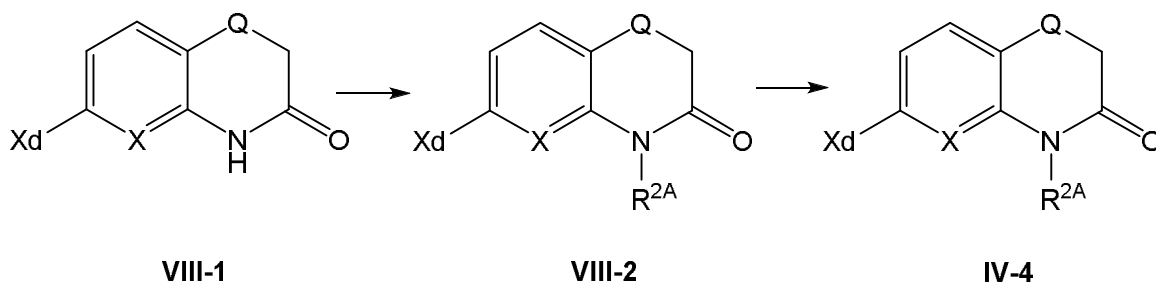
Esquema 7

En el Esquema 7, Q y X son como se define en la fórmula I y R^{2A} representa un grupo protector de amidas como PMB.

10 Los derivados de la fórmula VII-1 (disponibles en el mercado) pueden hacerse reaccionar (Esquema 7) con cloruro de 4-metoxibencilo en presencia de NaH seguido de la reacción secuencial con (Boc)₂O en presencia de DMAP y TEA y el tratamiento subsiguiente con agua-dioxano, lo cual proporciona los derivados de la fórmula III-2.

Los productos intermedios de la fórmula IV-1 se encuentran disponibles en el mercado (PG¹ = TBDPS) o pueden prepararse de acuerdo con EP 297042.

15 Los productos intermedios de la fórmula IV-4 pueden prepararse tal como se resume en el Esquema 8 a continuación en el presente documento.



Esquema 8

En el Esquema 8, Q y X son como se define en la fórmula I, Xd representa un halógeno como cloro, bromo, o yodo y R^{2A} representa PMB.

20 Los derivados de la fórmula VIII-1 (disponibles en el mercado o preparados de acuerdo con el documento WO 01/30782, WO 2010/041194 o Ramesh y col., *Tetrahedron* (2011), 67, 1187-1192) pueden hacerse reaccionar con cloruro de 4-metoxibencilo en presencia de una base como NaH, Cs₂CO₃ o Na₂CO₃, lo cual proporciona los

productos intermedios de la fórmula VIII-2. Los últimos pueden además transformarse en los derivados de la fórmula IV-4 mediante la reacción con NaI en presencia de (trans)-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexandiamina y CuI.

- 5 Los compuestos de la fórmula V-1 se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse tal como se describe en la sección "Ejemplos", de manera análoga con dicha sección o mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

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

Ejemplos

Todas las temperaturas se establecen en °C. Excepto que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a ta.

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

- 15 Las CC se llevaron a cabo mediante la utilización de gel de sílice Brunschwig 60A (0,032-0,63 mm), y la elución se llevó a cabo con EA, Hept, DCM, MeOH o sus mezclas. Cuando los compuestos contenían una función ácida, se añadió AcOH al 1 % al/los eluyente/s. El NH₄OH usado para la CC es ac. al 25 %.

- 20 Los compuestos se caracterizaron mediante RMN ¹H (300 MHz) (Varian Oxford); o mediante RMN ¹H (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los desplazamientos químicos δ se proporcionan en ppm con relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, p = quintuplete, hex = sextete, hep = septete, m = multiplete, a = amplio; las constantes de acoplamiento J se proporcionan en Hz. En forma alternativa, los compuestos se caracterizaron mediante CL-EM (Sciex API 2000 con Bomba Binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o una EM 6140 Agilent cuadrupolar con Bomba Binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); mediante TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄); o mediante el punto de fusión.

Los datos analíticos de la CL-EM se obtuvieron mediante la utilización de las siguientes respectivas condiciones:

- Datos de MS1:

- 25 ○ Columna: Zorbax SB-Aq, 3,5 μm, 4,6 x 50 mm;
 ○ Volumen de inyección: 1 μl;
 ○ Temperatura del horno de columna: 40 °C;
 ○ Bomba: Agilent G4220A;
 ○ Bomba de compensación: Dionex HPG-3200SD;
 30 ○ DAD: Agilent G4212A;
 ○ EM: Thermo MSQ Plus;
 ○ ELSD: Sedere Sedex 90;
 ○ Detección: UV 210 nm, ELSD y EM;
 ○ Modo de ionización EM: IEN+;
 35 ○ Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %; y B: MeCN;
 ○ Velocidad de flujo: 4,5 ml/min;
 ○ Gradiente: B al 5 % (0,00 min – 0,08 min), B al 5 % a B al 95 % (0,08 min – 1,07 min), B al 95 % (1,07 min – 1,57 min).

- Datos de MS2:

- 40 ○ Columna: Waters Atlantis T3, 5 μm, 4.6 x 30 mm;
 ○ Volumen de inyección: 1 μl;
 ○ Temperatura del horno de columna: 40 °C;
 ○ Bomba: Dionex HPG-3200RS;
 ○ Bomba de compensación: Dionex ISO-3100SD;
 45 ○ DAD: Dionex DAD-30000RS;
 ○ EM: Thermo MSQ Plus;
 ○ ELSD: Sedere Sedex 85;
 ○ Detección: UV 210 nm, ELSD y EM;
 ○ Modo de ionización EM: IEN+;
 50 ○ Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %; y B: MeCN;
 ○ Velocidad de flujo del eluyente: 4,5 ml/min;
 ○ Gradiente: B al 5 % (0,00 min – 0,01 min), B al 5 % a B al 95 % (0,01 min – 1,0 min), B al 95 % (1,0 min – 1,45 min).

ES 2 640 482 T3

- Datos de MS3:
 - Columna: Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm;
 - De otro modo los mismos parámetros que para la obtención de los datos de MS2.
- Datos de MS4:
- 5 ○ Bomba de compensación: Dionex ISO-3100A;
- De otro modo los mismos parámetros que para la obtención de los datos de MS2.
- Datos de MS5:
- 10 ○ Columna: Accucore C18 2,6 µm, 2,1 x 50 mm;
- Volumen de inyección: 1 µl;
- Temperatura del horno de columna: 40 °C;
- Bomba: Dionex HPG-3000;
- Bomba de compensación: Dionex ISO-3100SD;
- DAD: Dionex TCC-3000 Compartimento de Columna;
- EM: Thermo MSQ EM;
- 15 ○ ELSD: PolymerLab ELS 2100;
- Detección: UV 210 nm, ELSD y EM;
- Modo de ionización EM: IEN+;
- Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,05 %; y B: MeCN;
- Velocidad de flujo del eluyente: 1,2 ml/min;
- 20 ○ Gradiente: A al 95 %-B al 5 % a A al 5 % -B al 95 % (2,6 min).
- Datos de MS6:
- 25 ○ Columna: Accucore C18 2,6 µm, 2,1 x 50 mm;
- Volumen de inyección: 2 µl;
- Temperatura del horno de columna: 40 °C;
- Bomba: Dionex HPG-3000;
- Bomba de compensación: Dionex ISO-3100SD;
- DAD: Dionex TCC-3000 Compartimento de Columna;
- EM: Thermo MSQ EM;
- 30 ○ ELSD: PolymerLab ELS 2100;
- Detección: UV 210 nm, ELSD y EM;
- Modo de ionización EM: IEN+;
- Eluyentes: A: H₂O + NH₄OH al 0,05 % + MeCN 2 %; y B: MeCN;
- Velocidad de flujo del eluyente: 1,2 ml/min;
- Gradiente: A al 95 %-B al 5 % a A al 5 %-B al 95 % (2,6 min)
- 35 • Datos de MS7:
- Columna: Ascentis Express C18 2,7 µm, 2,1 x 50 mm;
- Sistema de HPLC: Thermo Scientific Ultimate 3000;
- EM: Thermo Dionex Surveyor MSQ Plus;
- Detección: UV 254 y 220 nm;
- 40 ○ Modo de ionización EM: IEN+;
- Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,1 %; y B: MeCN + TFA al 0,085 %;
- Velocidad de flujo: 1,4 ml/min;
- Gradiente: A al 97 %-B al 3 % (0,00 a 0,05 min), después en 2,75 min a A al 3 %-B al 97 %, después A al 3 %- B al 97 % durante 0,38 min.
- 45 • Datos de MS8:
- Columna: Ascentis Express C18 2,7 µm, 3,0 x 50 mm;
- Sistema de HPLC: Agilent 1100 Series;
- EM: Thermo Dionex Surveyor MSQ Plus;
- Detección: UV 254 y 220 nm;
- 50 ○ Modo de ionización EM: IEN+;
- Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,1 %; y B: MeCN + TFA al 0,085 %;
- Velocidad de flujo: 1,3 ml/min;
- Gradiente: A al 97 %-B al 3 % (0,00 a 0,05 min), después en 2,90 min a A al 3 %-B al 97 %, después A al 3 %-B al 97 % durante 0,20 min.
- 55 La cantidad de decimales dados para el/los pico/s de [M+H⁺] correspondiente/s de cada compuesto sometido a ensayo depende de la precisión del dispositivo de CL-EM que se use.

Las purificaciones de la HPLC prep. se llevaron a cabo en un sistema Gilson HPLC, equipado con un procesador automático de muestras Gilson 215, bombas Gilson 333/334, sistema de detección Dionex MSQ Plus, y un detector de UV Dionex UVD340U (o Dionex DAD-3000), con la utilización de las siguientes respectivas condiciones:

- Procedimiento 1:
 - 5
 - Columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 μ m, 30×75 mm;
 - Velocidad de flujo: 75 ml/min;
 - Eluyentes: A: H₂O + HCOOH al 0,5 %; B: MeCN;
 - Gradiente: A al 90 % a A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), A al 5 % (4,0 min – 6,0 min).
- Procedimiento 2:
 - 10
 - Columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 μ m, 30×75 mm;
 - Velocidad de flujo: 75 ml/min;
 - Eluyentes: A: H₂O + HCOOH al 0,5 %; B: MeCN;
 - Gradiente: A al 80 % a A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), A al 5 % (4,0 min – 6,0 min).
- Procedimiento 3:
 - 15
 - Columna: Waters XBridge C18, 10 μ m, 30×75 mm;
 - Velocidad de flujo: 75 ml/min;
 - Eluyentes: A: H₂O + HCOOH al 0,5 %; B: MeCN;
 - Gradiente: A al 90 % a A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), A al 5 % (4,0 min – 6,0 min).
- Procedimiento 4:
 - 20
 - Columna: Xbridge Prep C18 5 μ m, OBD 19×50 mm;
 - Velocidad de flujo: 40 ml/min;
 - Eluyentes: A: H₂O + HCOOH al 0,1 %; B: MeCN + HCOOH al 0,1 %;
- Procedimiento 5:
 - 25
 - Columna: Xbridge Prep C18 5 μ m, OBD 19×50 mm;
 - Velocidad de flujo: 40 ml/min;
 - Eluyentes: A: H₂O + NH₄OH al 0,1 %; B: MeCN + NH₄OH al 0,1 %;
- Procedimiento 6:
 - 30
 - Columna: Waters XBridge C18, 10 μ m, 30×75 mm;
 - Velocidad de flujo: 75 ml/min;
 - Eluyentes: A: H₂O + NH₄OH al 0,5 %; B: MeCN;
 - Gradiente: A al 90 % a A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), A al 5 % (4,0 min – 6,0 min).
- Procedimiento 7:
 - 35
 - Columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 μ m, 30×75 mm;
 - Velocidad de flujo: 75 ml/min;
 - Eluyentes: A: H₂O + HCOOH al 0,5 %; B: MeCN;
 - Gradiente: A al 95 % a A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), 5 % A (4,0 min – 6,0 min).

Además se usaron los siguientes otros procedimientos de purificación:

- Filtración sobre Si-carbonato: equivalente unido a sílice de carbonato de tetrametilamonio, cartuchos de Carbonato SiliaPrep SPE, 200 mg, 3 ml (Silicycle SPE-R66030B-03G).
- 40 • Filtración sobre cartuchos de alúmina: carácter básico de sorbente polar, Cartuchos de Alúmina SiliaPrep SPE Neutral, 1 g, 6 ml (Silicycle SPE-AUT-0054-06S).

PREPARACIONES:

Preparación A: 3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo:

- Una suspensión de 3-bromobenzaldehído (200 mg; comercial) y neopentil glicól éster del ácido (3-cianofenil)borónico (325 mg; comercial) en tolueno/EtOH (2,3 ml; 1:1) se trató con Na₂CO₃ sat. ac. (2,3 ml) y se desgasificó mediante el burbujeo con nitrógeno durante 5 min. La suspensión se trató con Pd(PPh₃)₄ (28 mg) y se sometió a reflujo durante la noche en un tubo cerrado herméticamente. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura y se diluyó con agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA y las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino
- 45
- 50

(325 mg; rendimiento cuantitativo).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,11 (s, 1H); 8,08 (t, J = 1,7 Hz, 1H); 7,88 (m, 4H); 7,69 (m, 2H); 7,61 (m, 1H).

Preparación B: 3'-formil-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo:

5 A partir de 2-cloro-4-metoxibenzonitrilo (223 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (200 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (325 mg; rendimiento del 100 % como material en bruto).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,10 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,69 (m, 3H); 6,98 (s, 1H); 3,91 (m, 3H).

Preparación C: 3'-formil-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo:

10 A partir de 3-bromo-5-metoxibenzonitrilo (113 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (80 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), en forma de un sólido incoloro (69 mg; rendimiento del 55 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,10 (s, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,93 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,17 (m, 1H); 3,90 (m, 3H).

Preparación D: 6-fluoro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído:

15 A partir de 3-bromo-anisol (99 mg; comercial) y ácido 2-fluoro-5-formilfenilborónico (125 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), como un aceite de color amarillo (12 mg; rendimiento del 10 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,01 (s, 1H); 8,00 (m, 1H); 7,87 (m, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,12 (m, 2H); 6,97 (m, 1H); 3,85 (m, 3H).

20 MS1 (IEN, m/z): t_R = 0,45 min.

Preparación E: 2-fluoro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído:

25 A partir de 3-bromo-anisol (99 mg; comercial) y ácido 2-fluoro-3-formilfenilborónico (125 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), como un aceite de color amarillo (19 mg; rendimiento del 15 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,45 (s, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,12 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 3,85 (s, 3H).

Preparación F: 3-(5-metoxipiridin-3-il)benzaldehído:

30 A partir de 3-bromo-benzaldehído (92 mg; comercial) y pinacol éster del ácido 3-metoxipiridin-5-borónico (117 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), en forma de un sólido incoloro (82 mg; rendimiento del 77 %).

MS1 (IEN, m/z): 214,3 [M+H⁺]; t_R = 0,59 min.

Preparación G: 3-(4-metoxipiridin-2-il)benzaldehído:

35 A partir de 2-bromo-4-metoxipiridina (100 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (112 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), en forma de un sólido incoloro (57 mg; rendimiento del 50 %).

MS1 (IEN, m/z): 214,3 [M+H⁺]; t_R = 0,50 min.

Preparación H: 3-(6-metoxipiridin-2-il)benzaldehído:

40 A partir de 3-bromo-benzaldehído (256 mg; comercial) y pinacol éster del ácido 6-metoxipiridin-2-borónico (455 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), como un aceite incoloro (200 mg; rendimiento del 67 %).

MS1 (IEN, m/z): 214,3 [M+H⁺]; t_R = 0,89 min.

Preparación I: 3-(6-metoxi-3-piridinil)-benzaldehído:

45 A partir de 3-bromobenzaldehído (200 mg; comercial) y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (231 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), en forma de un sólido incoloro (101 mg; rendimiento del 44 %).

MS1 (IEN, m/z): 214,3 [M+H⁺]; t_R = 0,81 min.

Preparación J: 5-(3-formilfenil)-3-piridincarbonitrilo:

50 A partir de 5-bromonicotinonitrilo (97 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (80 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración en TBME y EA, en forma de un sólido de color verde oscuro (80 mg; rendimiento del 72 %).

MS1 (IEN, m/z): 250,3 [M+H⁺]; t_R = 0,77 min.

Preparación K: 6-(3-formilfenil)picolinonitrilo:

A partir de 6-bromopicolinonitrilo (97 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (80 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración en TBME y EA, en forma de un sólido de color blanquecino (78 mg; rendimiento del 70 %).

5 MS1 (IEN, m/z): 209,3 [M+H⁺]; t_R = 0,82 min.

Preparación L: 5-(3-formilfenil)-6-hidroxinicotinonitrilo:

A partir de 5-bromo-6-hidroxinicotinonitrilo (106 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (80 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración en TBME y EA, en forma de un sólido de color blanquecino (48 mg; rendimiento del 40 %).

10 MS1 (IEN, m/z): 225,2 [M+H⁺]; t_R = 0,64 min.

Preparación M: 4-(3-metoxifenil)picolinaldehído:

A partir de 4-bromopiridin-2-carboxaldehído (257 mg; comercial) y ácido 3-metoxifenilborónico (294 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración en TBME y EA, en forma de un aceite de color naranja (234 mg; rendimiento del 79 %).

15 MS1 (IEN, m/z): 214,3 [M+H⁺]; t_R = 0,81 min.

Preparación N: 6'-metoxi-[2,2'-bipiridin]-6-carboxaldehído:

A partir de 6-bromo-2-piridincarboxaldehído (257 mg; comercial) y pinacol éster del ácido 6-metoxipiridin-2-borónico (455 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), en forma de un sólido incoloro (43 mg; rendimiento del 14 %).

20 MS1 (IEN, m/z): 215,3 [M+H⁺]; t_R = 0,87 min.

Preparación O: 3-(4-metoxipirimidin-2-il)benzaldehído:

A partir de 2-cloro-4-metoxipirimidina (77 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (112 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), en forma de un sólido incoloro (40 mg; rendimiento del 35 %).

25 MS1 (IEN, m/z): 215,3 [M+H⁺]; t_R = 0,81 min.

Preparación P: 3-(6-metoxipirimidin-4-il)benzaldehído:

A partir de 4-cloro-6-metoxipirimidina (77 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (80 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración en TBME y EA, en forma de un sólido de color amarillo (14 mg; rendimiento del 12 %).

30 MS1 (IEN, m/z): 215,4 [M+H⁺]; t_R = 0,78 min.

Preparación Q: 3-(6-metoxipirazin-2-il)benzaldehído:

A partir de 2-cloro-6-metoxipirazina (77 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (80 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración en TBME y EA, en forma de un sólido de color beis (10 mg; rendimiento del 9 %).

35 MS1 (IEN, m/z): 215,3 [M+H⁺]; t_R = 0,83 min.

Preparación R: 3-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benzaldehído:

A partir de 6-cloro-2,4-dimetoxipirimidina (93 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (80 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), en forma de un sólido incoloro (134 mg; rendimiento del 100 %).

40 MS1 (IEN, m/z): 245,3 [M+H⁺]; t_R = 0,86 min.

Preparación S: 3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)benzaldehído:

A partir de 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (93 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (80 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 2:1 a 1:1), en forma de un sólido incoloro (157 mg; rendimiento cuantitativo).

45 MS1 (IEN, m/z): 245,3 [M+H⁺]; t_R = 0,91 min.

Preparación T: 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)benzaldehído:

A partir de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (93 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (80 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración en TBME y EA, en forma de un sólido oscuro (25 mg; rendimiento del 20 %).

50

MS1 (IEN, m/z): 246,3 [M+H⁺]; t_R = 0,82 min.

Preparación U: 3-(4-formil-piridin-2-il)-4-hidroxi-benzonitrilo:

A partir de bromoisonicotinaldehído (96 mg; comercial) y ácido 5-ciano-2-hidroxifenilborónico (70 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept/EA 100:0 a 50:50), en forma de un sólido oscuro (51 mg; rendimiento del 53 %).
MS3 (IEN, m/z): 225,3 [M+H⁺]; t_R = 0,82 min.

Preparación V: 2-(3-formil-fenil)-6-metoxi-isonicotinonitrilo:

A partir de 2-cloro-6-metoxi-isonicotinonitrilo (1,49 g; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (1,32 g; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración en TBME/Hept, en forma de un polvo incoloro (516 mg; rendimiento del 25 %).
MS1 (IEN, m/z): 239,3 [M+H⁺]; t_R = 0,92 min.

Preparación W: ácido (R)-3-(((2-(2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-5-il)etil)amino)metil)fenil)borónico:

Una solución de ácido 3-formilfenilborónico (154 mg; comercial) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (301 mg; preparada de acuerdo al documento WO 2009/104147) en DCM/DMF (6 ml, 1:1) se trató con NaBH(OAc)₃ (653 mg) y se agitó a ta durante la noche. La mezcla se repartió entre NaHCO₃ sat. y DCM, se separó la fase org., se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se trituró en TBME/DCM, lo cual proporcionó un sólido de color blanquecino (329 mg; rendimiento del 75 %).
MS1 (IEN, m/z): 428,2 [M+H⁺]; t_R = 0,55 min.

Preparación X: ácido (R)-3-(((2-(2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)oxazolidin-5-il)etil)amino)metil)fenil)borónico:

X.i. Éster etílico del ácido (6-((R)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-nitro-piridin-3-il)oxi)acético:

Una suspensión de K₂CO₃ (11,26 g), CuI (388 mg), (R)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)etil]-oxazolidin-2-ona (10,0 g; preparado de acuerdo al documento WO 2009/104159), éster etílico del ácido (6-bromo-2-nitro-piridin-3-il)oxi)acético (12,43 g; preparado de acuerdo al documento WO 2004/002992) y N,N-dimetil-etilendiamina (0,92 ml) en dioxano (305 ml) se desgasificó mediante burbujeo con argón y se sometió a reflujo a 100 °C durante la noche. La mezcla marrón oscura resultante se filtró sobre Celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 2:1 a 0:1), lo cual proporciona un sólido de color beis (16,0 g; rendimiento del 84 %).
MS3 (IEN, m/z): 470,3 [M+H⁺]; t_R = 1,04 min.

X.ii. 6-[(R)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

Una suspensión de cloruro de amonio (13,67 g), hierro (8,56 g) en MeOH/agua (204 ml; 1:1) se calentó a 50 °C, se trató gota a gota con una solución de producto intermedio X.i (16,0 g) en MeOH (360 ml) y además se agitó a 68 °C durante 2,5 h. La suspensión caliente se filtró sobre un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con AcOH (112 ml) y se agitó a 95 °C durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la ta y se concentró a presión reducida. La suspensión se enfrió a 0 °C, se filtró y el sólido se recogió mediante filtración, lo cual proporcionó un sólido de color beis (9,45 g; rendimiento del 100 %).
MS2 (IEN, m/z): 280,1 [M+H⁺]; t_R = 0,47 min.

X.iii. Éster 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilico del ácido metansulfónico:

Una suspensión de producto intermedio X.ii (4,2 g) en DCM (65 ml) se enfrió a -40 °C y se trató con MsCl (1,6 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y la capa ac. se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a presión reducida y el residuo se trituró en TBME/DCM/MeOH, lo cual proporcionó un sólido de color salmón (732 mg; rendimiento del 17 %).
MS1 (IEN, m/z): 358,2 [M+H⁺]; t_R = 0,65 min.

X.iv. 6-[(R)-5-(2-azido-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

Una solución de producto intermedio X.iii (2,5 g) en DMF (20 ml) se trató con NaN₃ (427 mg) y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre EA y agua. La capa ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida, lo cual proporcionó un sólido de color salmón (976 mg; rendimiento del 59 %).
MS1 (IEN, m/z): 305,2 [M+H⁺]; t_R = 0,72 min.

X.v. *Ácido (R)-3-(((2-(2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)oxazolidin-5-il)etil)amino)metil)fenil)borónico:*

Una solución de producto intermedio X.iv (950 mg) en DCM (23 ml) se trató con PPh₃ (983 mg) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con ácido 3-formilfenilborónico (468 mg; comercial) y además se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción resultante se trató con NaBH(OAc)₃ (1,98 g) en MeOH (8 ml) y además se agitó a ta durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución de NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM/MeOH. La capa ac. se extrajo tres veces con DCM/MeOH. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a presión reducida, lo cual proporcionó, después de la trituración en DCM/TBME, un sólido de color blanquecino (1,28 g; rendimiento del 100 %). Una alícuota (200 mg) se purificó mediante HPLC prep., lo cual proporcionó un sólido incoloro (22 mg).
MS1 (IEN, m/z): 413,3 [M+H⁺]; t_R = 0,53 min.

Preparación Y: 6-[5-(2-azido-etil)-2-oxo-oxazol-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

Y.i. *Éster terc-butílico del ácido [4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-carbámico:*

Una solución de 6-bromo-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (1,0 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2009/104159) en dioxano (25 ml) se trató con carbamato de *terc*-butilo (369 mg) y Cs₂CO₃ (1,21 g). La solución resultante se trató con tris(dibencilidenacetone)dipaladio (0) (39,3 mg) y XantPhos (49,7 mg) en Ar. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 días en Ar y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante CC (EA/Hept 1:1), lo cual proporcionó una espuma de color amarillo (1,1 g; rendimiento del 96 %).
MS3 (IEN, m/z): 385,95 [M+H⁺]; t_R = 0,94 min.

Y.ii. *Éster terc-butílico del ácido[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-but-1-inil]-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-carbámico:*

K₃PO₄ (3,30 g), CuSO₄ (286 mg) y 1,10-fenantrolina (711 mg) se añadieron a una mezcla de producto intermedio Y.i (3,15 g) y [(4-bromo-3-butin-1-il)oxil](1,1-dimetiletil)dimetil-silano (2,36 g; preparado de acuerdo con Villeneuve y col., *Organic Letters* (2004), 6(24), 4543-4546) en tolueno (20 ml) y se calentó a 85 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de papel de fibra de vidrio, se lavó con EA, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 4:1) lo cual proporcionó un aceite incoloro (2,0 g; rendimiento del 59 %).
MS3 (IEN, m/z): 568,1 [M+H⁺]; t_R = 1,15 min.

Y.iii. *6-[5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-oxazol-3-il]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

Una suspensión de AuPh₃PCl (157 mg) y AgSbF₆ (109 mg) en MeCN (1 ml) se trató con una solución de producto intermedio Y.ii (1,8 g) en DCM seco (8 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 5 h, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante CC (Hept/EA, 1:0 a 4:6), lo cual proporcionó un sólido de color blanquecino (1,0 g; rendimiento del 61 %).
MS3 (IEN, m/z): 512,2 [M+H⁺]; t_R = 1,09 min.

Y.iv. *6-[5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazol-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

Una solución de producto intermedio Y.iii (0,99 g) en DCM (60 ml) se trató a ta con TFA (7,4 ml) y ácido trifluorometansulfónico (1,7 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, se enfrió a 0 °C, se neutralizó con TEA/MeOH (40 ml; 1:1) y además se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se diluyó con DCM y agua. La capa ac. se extrajo con DCM y las capas org. combinadas se lavaron en forma secuencial con HCl 0,1 N, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo y el sólido resultante de la filtración se combinaron y agitaron en TBME, lo cual proporcionó, después de la filtración y el secado, un sólido de color gris (476 mg; rendimiento del 89 %).
MS3 (IEN, m/z): 278,1 [M+H⁺]; t_R = 0,56 min.

Y.v. *Éster 2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilico del ácido metansulfónico:*

Una suspensión de producto intermedio Y.iv (470 mg) en DCM (8 ml) se trató a 0 °C con TEA (0,48 ml) y MsCl (0,26 ml). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y DCM. La capa ac. se extrajo con DCM y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA, 1:0 a 1:4), lo cual proporcionó un sólido de color blanquecino (144 mg; rendimiento del 24 %).
MS3 (IEN, m/z): 356,0 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

Y.vi. *6-[5-(2-azido-etil)-2-oxo-oxazol-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

Una suspensión de producto intermedio Y.v (140 mg) en DMF (2 ml) se trató con NaN₃ (30 mg) y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA y las capas org.

combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida, lo cual proporcionó un sólido de color beis (70 mg; rendimiento del 59 %).

MS1 (IEN, m/z): 303,2 [M+H⁺]; t_R = 0,73 min.

Preparación Z: 6-[(S)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

5 *Z.i. Ácido 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propiónico:*

Una solución de 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-propionaldehído (8,0 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2010/041194) en agua (46 ml) y acetona (240 ml) se trató con KMnO₄ (9,8 g) y además se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con bisulfito de sodio (9,0 g), además se agitó durante 15 min, se filtró a través de un lecho de Celite y los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. El pH de la capa ac. se ajustó a 5 y el sólido se recogió mediante filtración. El producto en bruto se disolvió con EA y se extrajo dos veces con NaOH 0,1 M. Las capas ac. combinadas se lavaron con EA, se acidificó (pH 3) con HCl 1 M, el precipitado se retiró por filtrado, lo cual proporcionó 4 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. La fase ac. se extrajo tres veces con DCM/MeOH. Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida, lo cual proporcionó otros 670 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (total: 4,67 g; rendimiento del 62 %).

MS4 (IEN, m/z): 507,9 [M+H⁺]; t_R = 0,58 min.

Z.ii. Éster bencílico del ácido {2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil}-carbámico:

Una solución de producto intermedio Z.i (1,60 g), alcohol bencílico (5,39 ml) y TEA (3,8 ml) en DMF (4,8 ml) se calentó a 100 °C y se trató gota a gota con DPPA (1,26 ml) y además se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó en forma secuencial con NH₄Cl sat. ac., NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró y concentró hasta secarse. Se añadió agua y se retiró el azeótropo a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (EA/Hept 2:1), lo cual proporcionó un sólido de color blanquecino (0,8 g; rendimiento del 37 %).

MS1 (IEN, m/z): 413,4 [M+H⁺]; t_R = 0,78 min.

Z.iii. 6-[(S)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

Una solución de producto intermedio Z.ii (750 mg) en MeOH (30 ml) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂/C (121 mg) durante 1 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó una espuma de color blanquecino (530 mg; rendimiento del 100 %).

MS1 (IEN, m/z): 279,32 [M+H⁺]; t_R = 0,45 min.

Preparación AA: 3'-formil-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo:

A partir de 3-bromo-benzaldehído (124 mg; comercial) y ácido 5-ciano-2-hidroxifenilborónico (105 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (145 mg; rendimiento del 100 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,03 (m, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,77 (m, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 2,73 (m, 1H).

Preparación AB: 3-(4-formilpiridin-2-il)benzonitrilo:

A partir de 2-bromo-4-piridincarboxaldehído (144 mg; comercial) y 3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-benzonitrilo (139 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (177 mg; rendimiento cuantitativo).

MS1 (IEN, m/z): 209,2 [M+H⁺]; t_R = 0,79 min.

Preparación AC: 4-hidroxi-3-(4-metoxipiridin-2-il)benzaldehído:

AC.i. 4-(benciloxi)-3-(4-metoxipiridin-2-il)benzaldehído:

Una suspensión de 2-cloro-4-metoxipiridina (250 mg; comercial), ácido 2-benciloxi-5-formilfenilborónico (455 mg; comercial), K₂CO₃ (1,65 g) en agua (3 ml) y DMF (12 ml) se desgasificó con nitrógeno, se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (48 mg) y se calentó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron a presión reducida y se purificaron mediante CC (Hept a Hept/EA 2:3) para proporcionar un sólido de color amarillo claro (309 mg; rendimiento del 60 %).

MS1 (IEN, m/z): 320,1 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

AC.ii. 4-(hidroximetil)-2-(4-metoxipiridin-2-il)fenol:

A una solución de producto intermedio AC.i (309 mg) en MeOH (7 ml) desgasificada tres veces y purgada con N₂, se le añadió Pd/C al 5 % (103 mg). La suspensión resultante se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 4 h. El

catalizador se retiró mediante filtración. El disolvente se evaporó hasta el secado, lo cual proporcionó el compuesto del título, contaminado con un poco de aldehído, como un aceite de color amarillo (170 mg). El último no se purificó adicionalmente.

MS1 (IEN, m/z): 232,2 [M+H⁺]; t_R = 0,46 min.

5 **AC.iii. 4-hidroxi-3-(4-metoxipiridin-2-il)benzaldehído:**

A una suspensión de producto intermedio AC.ii (170 mg) en MeCN (2,3 ml) se le añadió MnO₂ (396 mg). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite que después se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (154 mg; rendimiento del 91 %).

10 MS1 (IEN, m/z): 230,2 [M+H⁺]; t_R = 0,57 min.

Preparación AD: 5-(3-metoxifenil)piridazin-3-carbaldehído:

AD.i. 3-cloro-5-(3-metoxifenil)piridazina:

Una mezcla de 3,5-dicloropiridazina (157 mg), ácido 3-metoxibencenborónico (157 mg) y KF (147 mg) en tolueno (4 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con N₂. Se añadieron acetato de paladio(II) (11 mg) y Q-phos (42 mg) y la mezcla además se desgasificó con N₂ y se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 70 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EA, se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante CC (CombiFlash, EA-Hept 2-8), lo cual proporcionó un sólido de color blanco (127 mg; rendimiento del 58 %).

15 MS1 (IEN, m/z): 221,1 [M+H⁺]; t_R = 0,79 min.

20 *AD.ii. 5-(3-metoxifenil)-3-vinilpiridazina:*

Una mezcla de producto intermedio AD.i (22 mg), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (24 mg), K₂CO₃ (24 mg), PCy₃ (4 mg) y Pd₂(dba)₃ (5 mg) en dioxano (0,5 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó con N₂ y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA, se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se purificó mediante CC (CombiFlash, EA-Hept 25-75), lo cual proporcionó un aceite de color pardo (19 mg; rendimiento del 90 %).

25 MS1 (IEN, m/z): 213,2 [M+H⁺]; t_R = 0,80 min.

AD.iii. 5-(3-metoxifenil)piridazin-3-carbaldehído:

Una solución de producto intermedio AD.ii (19 mg) en dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) se trató a 0 °C con una solución de OsO₄ en agua (4 %; 0,1 ml). La suspensión se agitó a 0 °C durante 1 h después a ta durante 1 h. Se añadió NaIO₄ (54 mg) y la suspensión se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, lo cual proporcionó un aceite de color pardo (24 mg).

30 MS1 (IEN, m/z): 215,2 [M+H⁺]; t_R = 0,55 min.

Preparación AE: 6-(3-metoxifenil)pirazin-2-carbaldehído:

AE.i. 2-cloro-6-dimetoximetil-pirazina:

Una solución de 6-cloropirazin-2-carbaldehído (309 mg), ortoformiato de trimetilo (0,3 ml) y monohidrato de TsOH (12 mg) en MeOH (5 ml) se agitó a ta durante la noche. Se añadieron NaHCO₃ sat. ac. y Et₂O. Se separó la capa org., se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CC (CombiFlash EA-Hept 1-9), lo cual proporcionó un líquido incoloro (407 mg; cuantitativo).

35 MS1 (IEN, m/z): 189,2 [M+H⁺]; t_R = 0,62 min.

40 *AE.ii. 2-dimetoximetil-6-(3-metoxi-fenil)-pirazina:*

Una mezcla de producto intermedio AE.i (38 mg), ácido 3-metoxibencenborónico (31 mg, comercial), acetato de paladio(II) (2,25 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5,7 mg) y carbonato de cesio (163 mg) en dioxano (0,8 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó durante 10 min con N₂ y se cerró herméticamente en un vial de vidrio. La suspensión de color pardo oscura resultante se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EA, se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante CC (Hept a Hept-EA 3-1), lo cual proporcionó un aceite de color amarillo (41 mg; rendimiento del 79 %).

45 MS1 (IEN, m/z): 261,2 [M+H⁺]; t_R = 0,82 min.

AE.iii. 6-(3-metoxifenil)pirazin-2-carbaldehído:

El producto intermedio AE.ii (41 mg) se agitó en HCl 1 N (1 ml) a 80 °C durante 90 min. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EA y se convirtió en base con NaOH 1 N hasta pH > 10. La capa org. se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó un sólido de color amarillo pálido (43 mg).

50 MS1 (IEN, m/z): 215,2 [M+H⁺]; t_R = 0,79 min.

Preparación AF: 3-(6-metoxipiridazin-4-il)benzaldehído:*AF.i. 3-(6-hidroxi-piridazin-4-il)-benzaldehído:*

Una suspensión de 5-cloropiridazin-3(2H)-ona (400 mg; comercial), ácido 3-formilfenilborónico (597 mg; comercial), K₂CO₃ (2.96 g) en agua (5.2 ml) y DMF (22 ml) se desgasificó con nitrógeno, se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II)(194 mg) y se calentó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en DCM y se filtró, lo cual proporcionó un sólido de color beis (150 mg; rendimiento del 24 %). MS1 (IEN, m/z): 201,2 [M+H⁺]; t_R = 0,56 min.

10 *AF.ii. 3-(6-metoxipiridazin-4-il)benzaldehído:*

Una suspensión de producto intermedio AF.i (120 mg) en DMF (1 ml) se trató con K₂CO₃ (166 mg) y yoduro de metilo (0,0561 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), lo cual proporcionó un sólido de color amarillento (45 mg; rendimiento del 35 %). MS1 (IEN, m/z): 215,1 [M+H⁺]; t_R = 0,65 min.

Preparación AG: 5-(3-formil-fenil)-piridazin-3-carbonitrilo:*AG.i. Trifluorometansulfonato de 5-(3-formilfenil)piridazin-3-ilo:*

A una solución de producto intermedio AF.i (90 mg) en DCM (1,5 ml) se le añadió Pyr (0,04 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió Tf₂O (0,0837 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó un aceite de color naranja (135 mg; rendimiento del 90 %). MS1 (IEN, m/z): 373,8 [M+MeCN]; t_R = 0,88 min.

AG.ii. 5-(3-formil-fenil)-piridazin-3-carbonitrilo:

Una mezcla de producto intermedio AG.i (120 mg), Zn(CN)₂ (43,4 mg), Pd₂(dba)₃ (49,8 mg) y DPPF (30,1 mg) en DMF (1,5 ml) se agitó durante 5 min en N₂. La suspensión después se calentó a 85 °C en un recipiente cerrado durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Sistema Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 40-60), lo cual proporcionó un sólido de color naranja (48 mg; rendimiento del 63 %). MS1 (IEN, m/z): 210,1 [M+H⁺]; t_R = 0,70 min.

Preparación AH: 6-(3-metoxifenil)piridazin-4-carbaldehído:*AH.i. 5-cloro-3-(3-metoxifenil)piridazina:*

A partir de 3,5-dicloropiridazina (157 mg) y ácido 3-metoxibencenborónico(157 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AE, paso AE.ii, se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (135 mg; rendimiento del 61 %). MS1 (IEN, m/z): 221,1 [M+H⁺]; t_R = 0,79 min.

AH.ii. 3-(3-metoxifenil)-5-vinilpiridazina:

A partir del producto intermedio AH.i (113 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AD, paso AD.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (CombiFlash, EA-Hept 25-75), como un aceite de color amarillo (80 mg, rendimiento del 74 %). MS1 (IEN, m/z): 213,2 [M+H⁺]; t_R = 0,77 min.

AH.iii. 6-(3-metoxifenil)piridazin-4-carbaldehído:

A partir del producto intermedio AH.ii (377 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AD, paso AD.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja oscuro (91 mg; cuantitativo). MS1 (IEN, m/z): 233,2 [M+H⁺+H₂O]; t_R = 0,54 min.

Preparación AI: 3'-(4-hidroxi-butoxi)-bifenil-3-carbaldehído:

A partir de 4-(3-bromofenoxi)butan-1-ol (153 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (112 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color pardo (228 mg; cuantitativo). MS1 (IEN, m/z): 311,2 [M+MeCN]; t_R = 0,78 min.

Preparación AJ: 3-[6-((3aS,5rs,6aR)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*AJ.i. Éster metílico del ácido (1rs,3R,4S)-3,4-dihidroxi-ciclopentaecarboxílico:*

5 A una solución de *N*-metilmorfolin-*N*-óxido (2786 mg) en H₂O (7 ml) y THF (19 ml) se le añadieron dihidrato de osmiato de potasio (VI) (43,8 mg) en *t*BuOH (8 ml) y 3-ciclopentencarboxilato de metilo (1500 mg) en N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se trató con bisulfito de sodio y se extrajo con DCM. La capa org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó un aceite de color naranja en bruto (1,39 g; rendimiento del 73 %) que se usó directamente en el siguiente paso.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,15-4,27 (m, 1H); 3,95-4,11 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,07-3,25 (m, 1H); 1,87-2,32 (m, 4H).

AJ.ii. Éster metílico del ácido (3aS,5rs,6aR)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-carboxílico:

15 A una solución de producto intermedio AJ.i (1313 mg) y 2,2-dimetoxipropano (0,791 ml) en acetona (27 ml) se le añadió monohidrato de TsOH (108 mg). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (10 ml). La capa ac. después se extrajo 3 veces con EA. Las capas org. combinadas se extrajeron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, lo cual proporcionó un líquido de color amarillo (1,15 g; rendimiento del 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,67 (dd, J = 1,2, 3,7 Hz, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,94-3,11 (m, 1H); 2,13 (dd, J = 6,0, 14,2 Hz, 2H); 1,64-1,80 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,28 (s, 3H).

AJ.iii. ((3aS,5rs,6aR)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-il)-metanol:

20 A una suspensión enfriada en hielo a 0 °C de LiAlH₄ (322 mg) en THF (3 ml) se le añadió una solución de producto intermedio AJ.ii (1100 mg) en THF (2,5 ml). Esta mezcla después se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La reacción se neutralizó a 0 °C con agua y 10 % de NaOH ac. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante CC (Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 1-1), lo cual proporcionó un aceite de color amarillento (845 mg; rendimiento del 89 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,65 (dd, J = 1,3, 3,7 Hz, 2H); 3,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 2,33-2,52 (m, 1H); 1,94 (dd, J = 5,8, 14,0 Hz, 2H); 1,44 (s, 3H); 1,29 (s, 3H), 1,18-1,34 (superpuesto m, 2H).

AJ.iv. 2-bromo-6-((3aS,5rs,6aR)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-piridina y 2-cloro-6-((3aS,5rs,6aR)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-piridina:

30 A una solución de producto intermedio AJ.iii (300 mg) y 2-bromo-6-cloropiridina (352 mg) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (60 % suspensión en aceite, 105 mg). La reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se neutralizó con salmuera y se extrajo con EA. La capa org. se lavó con agua (3x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 80-20), lo cual proporcionó un aceite incoloro (345 mg; rendimiento del 60 %).

MS1 (IEN, m/z): 328,0 [M+H⁺]; t_R = 0,92 min.

AJ.v. 3-[6-((3aS,5rs,6aR)-2,2-dimetil-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:

A partir del producto intermedio AJ.iv (310 mg) y ácido 3-formilfenilborónico (149 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 70-30), como un aceite incoloro (199 mg; rendimiento del 60 %).

MS1 (IEN, m/z): 354,0 [M+H⁺]; t_R = 0,97 min.

Preparación AK: 1-(((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)ciclobutan-1-carbonitrilo:

40 A partir de 1-[(3-bromofenoxi)metil]-ciclobutancarbonitrilo, (66 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (75 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, el compuesto del título se purificó mediante filtración sobre Si-carbonato después sobre cartuchos de alúmina, lo cual proporcionó 23 mg (rendimiento del 32 %) de material, el cual no se purificó adicionalmente.

45 MS5 (IEN, m/z): 292,0 [M+H⁺]; t_R = 1,10 min.

Preparación AL: 2-(benciloxi)-3-(4-metoxipiridin-2-il)benzaldehído:

A partir de 2-cloro-4-metoxipiridina (200 mg) y ácido 2-benciloxi-3-formilfenilborónico (364 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (CombiFlash, gradiente EA-Hept 1-2), como un aceite de color amarillo (177 mg, rendimiento del 41 %).

50 MS1 (IEN, m/z): 320,1 [M+H⁺]; t_R = 0,64 min.

Preparación AM: 2-(3-metoxifenil)pirimidin-4-carbaldehído:*AM.i. 4-(dimetoximetil)-2-(3-metoxifenil)pirimidina:*

Una mezcla de 2-cloro-4-(dimetoximetil)-pirimidina (38 mg; comercial), ácido 3-metoxibencenborónico (31 mg; comercial), acetato de paladio(II) (2,25 mg), DPPF (5,7 mg) y carbonato de cesio (163 mg) en dioxano (0,8 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó durante 10 min con N₂ y se cerró herméticamente en un vial de vidrio. La suspensión de color pardo oscura resultante se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EA, se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante CC (Hept a Hept-EA 3-1), lo cual proporcionó un aceite incoloro (43 mg; rendimiento del 82 %). MS1 (IEN, m/z): 261,3 [M+H⁺]; t_R = 0,82 min.

10 *AM.ii. 2-(3-metoxifenil)pirimidin-4-carbaldehído:*

El producto intermedio AM.i (42.6 mg) se agitó en HCl 1 N (2,1 ml) a 80 °C durante 90 min. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EA y se convirtió en base con NaOH 1 N hasta pH > 10. Las capas se separaron, la capa org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó un aceite de color naranja (29 mg; rendimiento del 83 %).

15 MS1 (IEN, m/z): 215,2 [M+H⁺]; t_R = 0,59 min.

Preparación AN: 2-(3'-formil-bifenil-3-iloxi)-N-metil-acetamida:

A partir de 2-(3-bromofenoxi)-N-metil-acetamida (178 mg, comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (112 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color pardo (117 mg; rendimiento del 70 %).

20 MS1 (IEN, m/z): 312,2 [M+ MeCN]; t_R = 0,83 min.

Preparación AO: 3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzaldehído:

A partir de 3-cloro-6-metoxipiridazina (150 mg) y ácido 3-formilfenilborónico (202 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Sistema CombiFlash; gradiente Hept a Hept-EA 60-40), en forma de un sólido incoloro (211 mg; rendimiento del 95 %).

25 MS1 (IEN, m/z): 215,0 [M+H⁺]; t_R = 0,71 min.

Preparación AP: 6-(3-formil-fenil)-piridazin-4-carbonitrilo:*AP.i. 3-(5-cloro-piridazin-3-il)-benzaldehído:*

A partir de 3,5-dicloropiridazina (1,00 g) y ácido 3-formilfenilborónico (1,06 g) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Sistema Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 1-1), en forma de un sólido de color amarillento (661 mg; rendimiento del 45 %).

30 MS1 (IEN, m/z): 219,1 [M+H⁺]; t_R = 0,74 min.

AP.ii. 6-(3-formil-fenil)-piridazin-4-carbonitrilo:

Una mezcla de producto intermedio AP.i (200 mg), cianuro de zinc (113 mg) y Pd(PPh₃)₄ (106 mg) en DMF (1,5 ml) se calentó en un vial cerrado herméticamente en N₂ a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se lavó con NH₄Cl sat. ac. La capa ac. se lavó dos veces con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante CC (CombiFlash; gradiente Hept a Hept-EA 40-60), lo cual proporcionó un sólido de color amarillo (87 mg; rendimiento del 45 %).

35 MS1 (IEN, m/z): 251,0 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

Preparación AQ: 6-[(S)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

40 *AQ.i. Éster 2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilico del ácido metansulfónico:*

Una suspensión de 6-[(S)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (6,24 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2009/104159) en DCM (150 ml) se trató con TEA (6,2 ml) y MsCl (2,1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se repartió entre agua y DCM. La capa org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se absorbió con EA y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, lo cual proporcionó un sólido de color beis (6,8 g; rendimiento del 85 %).

45 MS1 (IEN, m/z): 357,2 [M+H⁺]; t_R = 0,63 min.

AQ.ii. 6-[(S)-5-(2-azido-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

El producto intermedio AQ.i (500 mg) se disolvió en DMF (8 ml) y se trató con azida de sodio (109 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. La capa org. se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo después se

50

purificó mediante CC (Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 30-70), lo cual proporcionó un sólido de color amarillento (301 mg; rendimiento del 71 %).
MS1 (IEN, m/z): 344,9 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

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

- 5 El producto intermedio AQ.ii (270 mg) se disolvió en THF-MeOH 1-1 (8 ml), después se añadió Pd/C al 10 % (47,2 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 2 h. La suspensión se filtró sobre Celite, se lavó con THF-MeOH 1-1 y el filtrado se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó un sólido de color amarillo (231 mg; rendimiento del 94 %).
MS1 (IEN, m/z): 278,0 [M+H⁺]; t_R = 0,43 min.

10 **Preparación AR: 3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-benzaldehído:**

A partir de 3-cloro-5-metoxipiridazina (500 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (674 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AF, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (CombiFlash; gradiente Hept a Hept-EA 1-2), en forma de un sólido de color amarillo claro (420 mg; rendimiento del 57 %).

- 15 MS1 (IEN, m/z): 215,2 [M+H⁺]; t_R = 0,63 min.

Preparación AS: 6'-metoxi-[2,2']bipiridinil-4-carbaldehído:

AS.i. 4-dimetoximetil-6'-metoxi-[2,2']bipiridinilo:

- 20 Una mezcla de 2-bromo-4-(dimetoximetil)-piridina (23 mg, preparada de acuerdo con Thaler y col., *J. Med. Chem.* (2010), 53(2), 822-839), pinacol éster del ácido 6-metoxipiridin-2-borónico (48 mg, comercial), acetato de paladio(II) (1,12 mg), DPPF (5,7 mg), CuCl (11 mg) y carbonato de cesio (130 mg) en DMF (1 ml) se desgasificó durante 10 min con N₂ y se cerró herméticamente en un vial de vidrio. La suspensión de color pardo oscura resultante se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EA, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante CC (CombiFlash, 4 g; 0-10 % EA en Hept), lo cual proporcionó un aceite incoloro (43 mg; rendimiento del 82 %).

- 25 MS1 (IEN, m/z): 261,2 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

AS.ii. 6'-Metoxi-[2,2']bipiridinil-4-carbaldehído:

- 30 El producto intermedio AS.i (21 mg) se agitó en HCl 1 N (1 ml) a 80 °C durante 90 min. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EA y se trató con NaOH conc. ac. (pH > 10). Las capas se separaron y la capa org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó un sólido de color amarillo pálido (22 mg).
MS1 (IEN, m/z): 215,2 [M+H⁺]; t_R = 0,80 min.

Preparación AT: 6-(3-formil-2-hidroxifenil)picolinonitrilo:

AT.i. 6-(2-(benciloxi)-3-formilfenil)picolinonitrilo:

- 35 A partir de 6-cloropiridin-2-carbonitrilo (118 mg; comercial) y ácido [2-(benciloxi)-3-formilfenil]borónico (259 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación mediante CC (Hex-EA 4-1) como un aceite, que se cristalizó en forma de un sólido de color amarillento pálido (197 mg; rendimiento 74 %).
MS7 (IEN, m/z): 315,0 [M+H⁺]; t_R = 1,75 min.

AT.ii. 6-(3-formil-2-hidroxifenil)picolinonitrilo:

- 40 A una solución de producto intermedio AT.i (1.60 g) en EtOH (230 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (157 mg) en argón a ta. Se intercambié argón por H₂, se añadió EtOH (10 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 23,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite (filtro de vidrio sinterizado) y el sólido se lavó cuidadosamente con DCM/EtOH/EA. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante dos separaciones CC (Hex-EA 3-1 a 2-1 a 1-1 después DCM), lo cual proporcionó un sólido esponjoso, brillante, de color amarillo pálido (824,9 mg; rendimiento del 72 %).
- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,30-12,90 (s a, 1H); 10,30 (s, 1H); 8,46 (dd, J = 0,9, 8,3 Hz, 1H); 8,26 (dd, J = 1,8, 8,0 Hz, 1H); 8,23 (señal tipo t, J = 8,0 Hz, 1H); 8,09 (dd, J = 1,0, 7,7 Hz, 1H); 7,89 (dd, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H); 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H),
MS8 (IEN, m/z): 225,0 [M+H⁺]; t_R = 1,89 min.

Preparación AU: 4-hidroxi-3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-benzaldehído:

- 50 *AU.i. 4-benciloxi-3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-benzaldehído:*

A partir de 3-cloro-5-metoxipiridazina (250 mg; comercial) y ácido 2-benciloxi-5-formilfenilborónico (443 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AF, el compuesto del título se purificó mediante

CC (Hept-EA 20-80), lo cual proporcionó un material de color beis (321 mg; rendimiento del 58 %).
MS1 (IEN, m/z): 320,9 [M+H⁺]; t_R = 0,79 min.

AU.ii. 4-hidroximetil-2-(5-metoxi-piridazin-3-il)-fenol:

- 5 Una suspensión de producto intermedio AU.i (320 mg) en MeOH (5 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (77.2 mg) durante 4 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (Sistema Combi Flash; gradiente DCM a DCM-MeOH 19-1), lo cual proporcionó un sólido de color amarillo claro (82 mg; rendimiento del 51 %).
MS1 (IEN, m/z): 233,1 [M+H⁺]; t_R = 0,54 min.

AU.iii. 4-hidroxi-3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-benzaldehído:

- 10 Una suspensión de producto intermedio AU.ii (75 mg) en MeCN (1 ml) se trató con MnO₂ (87 mg). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite que después se lavó con DCM. El disolvente se evaporó y el sólido se secó sobre HV, lo cual proporcionó un sólido de color amarillo (73 mg; rendimiento del 98 %).
MS1 (IEN, m/z): 231,1 [M+H⁺]; t_R = 0,72 min.

15 **Preparación AV: 2-hidroxi-3-(6-metoxipiridin-2-il)benzaldehído:**

- A partir de clorhidrato de ácido 2-metoxipiridin-6-borónico (550 mg; comercial) y 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (584 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (tolueno-EA 30-1 a 20-1 a 10-1), en forma de un sólido cristalino de color amarillo brillante (797 mg; rendimiento del 30 %).
20 RMN ¹H (DMSO-d₆): 14,20-14,70 (s a, 1H); 10,45 (s, 1H); 8,35 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H); 7,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,76 (dd, J = 1,7, 7,7 Hz, 1H); 7,08 (dt, J = 0,6, 7,7 Hz, 1H); 6,97 (dd, J = 0,6, 8,2 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H).

Preparación AW: 6-[(S)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

- 25 A partir de 6-[(5S)-5-(2-hidroxietil)-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-3(4H)-ona (preparado de acuerdo con el documento WO 2010/041194), y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AQ, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (formación de mesilato: sólido de color beis, rendimiento del 84 %; formación de azida: sólido de color amarillento, rendimiento del 67 %; reducción de azida: rendimiento del 93 %).
MS1 (IEN, m/z): 295,0 [M+H⁺]; t_R = 0,48 min.

30 **Preparación AX: 6-[5-(2-amino-etil)-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*AX.i. Éster *terc*-butílico del ácido *N'*-(4-benciloxi-butiril)-hidrazincarboxílico:*

- Se agitaron ácido 4-benciloxibutírico (14,1 ml, comercial), carbazato de *terc*-butilo (12,2 g) y EDC (23,9 g) en DCM (300 ml) a ta durante la noche en argón. La mezcla se lavó con NH₄Cl sat. ac. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó un aceite de color amarillento (27,9 g; cuantitativo).
35 MS1 (IEN, m/z): 309,2 [M+H⁺]; t_R = 0,67 min.

AX.ii. hidrazida del ácido 4-benciloxi-butírico:

- Una solución de producto intermedio AX.i (22,6 g) en DCM (200 ml) se trató con TFA (213 ml) y además se agitó durante 1 h a ta. La solución se concentró hasta secarse, después se diluyó con DCM y se trató con NH₄OH ac. en exceso. La capa ac. se extrajo dos veces con DCM. Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse, lo cual proporcionó un aceite de color amarillento (13,46 g; rendimiento del 93 %).
40 MS1 (IEN, m/z): 209,3 [M+H⁺]; t_R = 0,43 min.

AX.iii. 5-(3-benciloxi-propil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona:

- 45 Una solución de producto intermedio AX.ii (13,45 g) en DCE (300 ml) se trató con CDI (20,94 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a 80 °C. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH-NH₄OH 1000-50-4), después mediante otra CC (EA-Hept 1-1), lo cual proporcionó un aceite incoloro (6,23 g; rendimiento del 41 %).
MS1 (IEN, m/z): 235,3 [M+H⁺]; t_R = 0,71 min.

AX.iv. 6-[5-(3-benciloxi-propil)-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

- 50 Se colocaron K₂CO₃ (792 mg), CuI (109 mg) y (*trans*)-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexandiamina (0,0903 ml) en un recipiente de reacción y se purgaron con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con el producto intermedio AX.iii (1,00 g), 6-bromo-4-[(4-metoxifenil)metil]-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (805 mg; preparado

de acuerdo con el documento WO 2009/104159) y DMF (15 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a ta y se filtró sobre un filtro de fibra de vidrio. El sólido se lavó con EA y el filtrado se diluyó con EA y se lavó con NH₄Cl. La capa ac. se extrajo dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 60-40) lo cual proporcionó 910 mg (rendimiento del 63 %) de un aceite de color amarillo.

MS1 (IEN, m/z): 503,2 [M+H⁺]; t_R = 0,99 min.

AX.v. 6-[5-(3-hidroxi-propil)-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il]-4-(4-metoxi-bencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

Una solución de producto intermedio AX.iv (880 mg) en MeOH (22 ml) y THF (10 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (143 mg) durante 4 h. La suspensión se filtró sobre Celite y la torta de filtro se lavó con DCM/MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el aceite se secó a HV, lo cual proporcionó un aceite de color amarillo claro (554 mg; rendimiento del 100 %).

MS1 (IEN, m/z): 413,2 [M+H⁺]; t_R = 0,79 min.

AX.vi. 3-{4-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-propionaldehído:

Una solución de producto intermedio AX.v (1220 mg) y DIPEA (1,52 ml) en DCM (20 ml) se enfrió a 10 °C. A esta temperatura, una solución de complejo SO₃.Pir (1,04 g) en DMSO (4,2 ml) se añadió gota a gota durante 10 min y se agitó a ta durante 4 h. El complejo SO₃.Pir (283 mg) se añadió nuevamente y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 M (2,34 ml), agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Combi Flash; gradiente Hept-EA 30-70), lo cual proporcionó una espuma de color amarillento (610 mg; rendimiento del 50 %).

MS1 (IEN, m/z): 411,1 [M+H⁺]; t_R = 0,84 min.

AX.vii. Ácido 3-{4-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-propiónico:

El producto intermedio AX.vi (580 mg) se disolvió en agua (4 ml) y acetona (14 ml). Se añadió KMnO₄ (558 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió bisulfito de sodio (515 mg). La mezcla se agitó 15 min, se filtró a través de Celite y se retiró la acetona a presión reducida. El residuo se repartió entre EA y NaOH 0,1 M. La capa org. se extrajo con NaOH 0,1 M. Las capas ac. combinadas se lavaron con EA y se acidificaron con HCl 1 M. La fase ac. ácida se extrajo dos veces con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida y el sólido se secó a HV, lo cual proporcionó una espuma de color amarillento (420 mg; rendimiento del 70 %).

MS1 (IEN, m/z): 427,1 [M+H⁺]; t_R = 0,78 min.

AX.viii. Éster bencílico del ácido (2-{4-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etil)-carbámico:

A una solución de producto intermedio AX.vii (395 mg) en DMF (1,1 ml) y alcohol bencílico (0,767 ml) se le añadió TEA (0,129 ml) a ta, la mezcla se calentó a 100 °C. Se añadió DPPA (0,225 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Se añadió EA. La mezcla resultante se lavó en forma secuencial con NH₄Cl, NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), lo cual proporcionó una espuma incolora (69 mg; rendimiento del 14 %).

MS1 (IEN, m/z): 532,2 [M+H⁺]; t_R = 0,93 min.

AX.ix. 6-[5-(2-amino-etil)-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A una solución de producto intermedio AX.viii (64 mg) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,461 ml) y TfOH (0,107 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 40 min. Después de enfriar a 0 °C se añadió TEA (1,68 ml) cuidadosamente para neutralizar la reacción. Se añadió agua y DCM y se separaron las fases. La capa ac. se extrajo dos veces con DCM y la capa org. se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo de aceite de color amarillo se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), lo cual proporcionó un polvo de color beis (11 mg; rendimiento del 33 %).

MS1 (IEN, m/z): 278,2 [M+H⁺]; t_R = 0,43 min.

Preparación AY: Sal de formiato de 6-[5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazol-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

AY.i. Éster terc-butílico del ácido (4-bromo-but-3-inil)-carbámico:

Se disolvió *N*-3-butin-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (950 mg; comercial) en acetona (5 ml), se trató con *N*-bromosuccinimida (1,20 g) y AgNO₃ (24 mg) y se agitó a ta durante 1.5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua. El sólido se retiró mediante filtración y se lavó con agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC (Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 80-20), lo cual proporcionó un aceite de color

amarillo claro (815 mg; rendimiento del 59 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,82 (s a, 1H); 3,20-3,38 (m, 2H); 2,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 1,48 (s, 9H).

AY.ii. Éster terc-butílico del ácido [4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-carbámico:

5 Se añadieron carbamato de terc-butilo (369 mg), carbonato de cesio (1,21 g) tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (39 mg) y XantPhos (50 mg) a una solución de 6-bromo-4-[(4-metoxifenil)metil]-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona (1,00 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104159) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se purgó varias veces con N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante CC (Sistema Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 1-1), lo cual proporcionó una espuma de color amarillento (915 mg; rendimiento del 83 %).

10 MS1 (IEN, m/z): 386,1 [M+H⁺]; t_R = 0,95 min.

AY.iii. Éster terc-butílico del ácido (4-{terc-butoxicarbonil-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-amino}-but-3-inil)-carbámico:

15 Se añadieron K₃PO₄ (716 mg), CuSO₄ (62.1 mg) y monohidrato de 1,10-fenantrolina (154 mg) a una mezcla de producto intermedio AY.ii (500 mg) y producto intermedio AY.i (386 mg) en tolueno (15 ml) y se calentaron a 85 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y se lavó con EA. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante CC (Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 1-1), lo cual proporcionó una espuma incolora (335 mg; rendimiento del 47 %).

MS1 (IEN, m/z): 553,1 [M+H⁺]; t_R = 1,01 min.

20 *AY.iv. Éster terc-butílico del ácido (2-{3-[4-(4-metoxi-bencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il]-2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-il}-etil)-carbámico:*

25 Una solución de producto intermedio AY.iii (320 mg) en DCM seco (1,5 ml) se añadió a una suspensión de cloro(trifenilfosfin)oro(I) (5.7 mg) y hexafluoroantimonato (V) de plata (4,0 mg) en MeCN (0,15 ml). La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante CC (Combi Flash; gradiente Hept a Hept-EA 1-1), lo cual proporcionó una espuma de color amarillento (132 mg; rendimiento del 46 %).

MS1 (IEN, m/z): 497,0 [M+H⁺]; t_R = 0,93 min.

AY.v. Sal de formiato de 6-[5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazol-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

30 Se añadieron TFA (2,08 ml) y TfOH (0,481 ml) a ta a una solución de producto intermedio AY.iv (270 mg) en DCM (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. Después de enfriar a 0 °C, se añadió TEA (7,57 ml) cuidadosamente seguido de agua (20 ml) y DCM (40 ml). Se separaron las fases. La fase ac. se concentró a un volumen de 20 ml y se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento 7), lo cual proporcionó un sólido de color beis (125 mg; rendimiento del 71 %).

MS1 (IEN, m/z): 277,0 [M+H⁺]; t_R = 0,45 min.

35 **Preparación AZ: 6-[(R)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

AZ.i. Éster etílico del ácido [(R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroxi-butil]-carbámico:

40 (S,S)-(+)-N,N-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexandiaminocobalto (II) (8,5 g; comercial) en TBME (66,4 ml) se trató con ácido 4-nitrobenzoico (4.7 g) y se agitó durante 20 min a ta. La suspensión se trató en forma secuencial con uretano (19,92 g) y 2-[2-[[[(terc-butil)dimetilsilil]oxi]etil]oxirano (95 g; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/080761) y además se agitó a ta durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante CC (Hex-EA 1-1), lo cual proporcionó un aceite de color pardo (65,4 g; rendimiento del 48 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,11 (s a, 1H); 4,11 (c, J = 7,1 Hz, 2H); 3,74-3,99 (m, 4H); 3,25-3,43 (m, 1H); 3,03-3,20 (m, 1H); 1,58-1,76 (m, 2H); 1,16-1,29 (m, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,08 (s, 6H).

AZ.ii. (R)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-oxazolidin-2-ona:

45 Se añadió KOtBu (30,2 g) a 0 °C a una solución de producto intermedio AZ.i (65,4 g) en THF (800 ml) y la mezcla de reacción además se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 200 ml, se diluyó con agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, concentraron y purificaron mediante CC (Hept/EA 1:1), lo cual proporcionó un aceite de color amarillo oscuro (46,7 g; rendimiento del 85 %) que se cristalizó al dejarlo en reposo.

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,27 (s a, 1H); 4,74-4,88 (m, 1H); 3,74-3,82 (m, 2H); 3,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 3,26-3,38 (m, 1H); 1,79-2,07 (m, 2H); 0,88 (s, 9H); 0,05 (s, 6H).

AZ.iii. Éster etílico del ácido (6-[(R)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-nitro-piridin-3-iloxi)-acético:

Se colocaron K₂CO₃ (11,26 g), Cul (388 mg), producto intermedio AZ.ii (10,00 g) y éster etílico del ácido (6-bromo-2-

nitro-piridin-3-iloxi)-acético (12,43 g; comercial) en un matraz de tres cuellos de 500 ml. Se añadieron dioxano (305 ml) y *N,N*-dimetil-etilendiamina (0,921 ml) y la mezcla se desgasificó con argón. La suspensión calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 2-1 a 0-1), lo cual proporcionó un sólido de color beis (16 g; rendimiento del 84 %).

MS1 (IEN, m/z): 470,3 [M+H⁺]; t_R = 1,04 min.

AZ.iv. 6-[(R)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

Se añadió hierro (85,6 g) a una solución de NH₄Cl (13,7 g) en H₂O (102 ml) y MeOH (102 ml). La suspensión de color gris se calentó a 50 °C y se trató gota a gota con una solución de producto intermedio AZ.iii (16,0 g) en MeOH (360 ml). La suspensión se calentó en forma posterior a 68 °C IT durante 2,5 h y se filtró sobre Celite. El filtrado se trató con AcOH (112 ml) y se sometió a reflujo en forma posterior a 95 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y la suspensión se enfrió a 0 °C. Los cristales se recogieron mediante filtración. El licor madre se evaporó hasta secarse y el residuo se agitó con el mínimo de agua lo cual proporcionó un segundo cultivo de cristales. El rendimiento total fue 9,54 g (rendimiento del 100 %; cristales de color beis).

MS1 (IEN, m/z): 280,11 [M+H⁺]; t_R = 0,47 min.

AZ.v. Éster 2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilico del ácido metansulfónico:

Se añadieron TEA (4,19 ml) y MsCl (1,28 ml) a -60 °C a una suspensión de producto intermedio AZ.iv (4,20 g) en DCM (65 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente -40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta secarse, lo cual proporcionó, después de agitar el residuo en TBME-DCM-MeOH, un sólido de color salmón (1,88 g; rendimiento del 35 %).

MS1 (IEN, m/z): 358,2 [M+H⁺]; t_R = 0,65 min.

AZ.vi. 6-[(R)-5-(2-azido-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio AZ.v y azida de sodio y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AQ, paso AC.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color salmón (950 mg; rendimiento del 61 %).

MS1 (IEN, m/z): 305,2 [M+H⁺]; t_R = 0,71 min.

AZ.vii. 6-[(R)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio AZ.vi y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AQ, paso AC.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (177 mg; rendimiento del 97 %).

MS1 (IEN, m/z): 279,0 [M+H⁺]; t_R = 0,43 min.

Preparación BA: 6-[(R)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

A partir de 6-[(5R)-5-(2-hidroxietil)-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-3(4H)-ona (preparado de acuerdo con el documento WO 2010/041194), el compuesto del título se preparó de forma análoga a la Preparación AQ (formación de mesilato: rendimiento del 84 %, sólido de color beis); formación de azida: rendimiento del 81 %, sólido de color amarillento; reducción de azida: rendimiento del 90 %, sólido de color amarillento).

MS1 (IEN, m/z): 294,9 [M+H⁺]; t_R = 0,47 min.

Preparación BB: 4-(benciloxi)-3-(6-metoxipiridin-2-il)benzaldehído:

A partir de 2-cloro-6-metoxipiridina (200 mg; comercial) y ácido 2-benciloxi-5-formilfenilborónico (364 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (279 mg; rendimiento del 64 %).

MS1 (IEN, m/z): 320,1 [M+H⁺]; t_R = 0,97 min.

Preparación BC: 5-(5-metoxipiridazin-3-il)nicotinaldehído:

BC.i. 5-(5-metoxipiridazin-3-il)nicotinato de etilo:

3-cloro-5-metoxipiridazina (149 mg; comercial), pinacol éster del ácido 3-(etoxicarbonil)piridin-5-borónico (289 mg; comercial), K₂CO₃ (276 mg) y Pd(PPh₃)₄ (173 mg) se suspendieron en DMF (3,4 ml). El tubo cerrado herméticamente se evacuó y se volvió a llenar N₂ tres veces. La mezcla después se agitó durante la noche a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron y la fase ac. se extrajo dos veces con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento 6) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (156 mg; rendimiento del 60 %).

MS1 (IEN, m/z): 260,2 [M+H⁺]; t_R = 0,72 min.

BC.ii. (5-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-il)metanol:

A partir del producto intermedio BC.i (50 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AJ, paso AJ.iii, se obtuvo el alcohol del título sin purificación, en forma de un sólido pegajoso de color amarillo (42 mg; rendimiento del 95 %).

5 MS1 (IEN, m/z): 218,2 [M+H⁺]; t_R = 0,41 min.

BC.iii. 5-(5-metoxipiridazin-3-il)nicotinaldehído:

A partir del producto intermedio BC.ii (42 mg) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación AC, paso AC.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (33 mg; rendimiento del 78 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,27 (s, 1H); 9,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 9,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 9,03 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,88 (t, J = 2,1 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 4,08 (s, 3H).

Preparación BD: 4-(5-metoxipiridazin-3-il)picolinaldehído:**BD.i. 4-(5-metoxipiridazin-3-il)picolinato de metilo:**

15 3-cloro-5-metoxipiridazina (253 mg; comercial), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo (447 mg; comercial), K₂CO₃ (470 mg) y *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio (295 mg) se suspendieron en DMF (5,78 ml). El tubo cerrado herméticamente se evacuó y se volvió a llenar con N₂ tres veces. La mezcla después se calentó a 85 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre EA/MeOH 9:1 y se diluyó con NH₄OH sat. ac. Las dos fases se separaron y la capa org. se lavó dos veces con EA/MeOH 9:1 y con NaHCO₃ sat. ac., se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Las fases ac. se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento 7). El residuo (de las fases ac.) se trituró con DCM/MeOH 4:1, el sólido (sal) se filtró, se lavó con DCM/MeOH 4:1 y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento 7) y se obtuvo un sólido de color rosa (87 mg; rendimiento del 22 %).

20 MS1 (IEN, m/z): 247,07 [M+H⁺]; t_R = 0,60 min.

BD.ii. (4-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)metanol:

25 Una suspensión de producto intermedio BD.i (34,3 mg) en THF (0,84 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con LiAlH₄ (THF 1 M; 0,126 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (0,007 ml), NaOH 1 N (0,007 ml) y agua (0,21 ml). La mezcla se diluyó con EA y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar una espuma de color amarillo (29 mg, rendimiento del 95 %) que no se purificó adicionalmente.

MS1 (IEN, m/z): 218,15 [M+H⁺]; t_R = 0,40 min.

BD.iii. 4-(5-metoxipiridazin-3-il)picolinaldehído:

Una suspensión de producto intermedio BD.ii (28,2 mg) en MeCN (1,56 ml) y DCM (0,8 ml) se trató a ta con MnO₂ activado (126 mg). Después de 15 h, la mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con DCM y el filtrado se evaporó para proporcionar un sólido de color blanquecino (16 mg; rendimiento del 58 %).

MS1 (IEN, m/z): 216,15 [M+H⁺]; t_R = 0,59 min.

35 EJEMPLOS DE COMPUESTOS DE ACUERDO CON LA INVENCION:**Ejemplo 1: 6-((R)-5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (72 mg; comercial) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (79 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) se disolvieron en DCM (0,9 ml) y DMF (0,9 ml). La mezcla se trató con NaBH(OAc)₃ (217 mg) y se agitó a ta durante 40 min. El residuo se repartió entre NaHCO₃ sat. ac. y EA. La capa org. se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. Después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma incolora (78 mg; rendimiento del 46 %).

45 MS3 (IEN, m/z): 490,3 [M+H⁺]; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 2: 2-metoxi-6-[3-{(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil]-fenil]-isonicotinonitrilo:

50 A partir del compuesto de la Preparación V (89 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (110 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (25 mg; rendimiento del 13 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,92 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 6,88 (m, 2H); 4,77 (m, 1H); 4,04 (m, 4H); 3,86 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 3,35 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 2,00 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 516,3 [M+H⁺]; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 3: 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo:

5 A partir del compuesto de la Preparación A (47 mg) y (S)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (101 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2010/041194) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (12 mg; rendimiento del 13 %).
MS1 (IEN, m/z): 485,2 [M+H⁺]; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 4: 6-((S)-5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

10 A partir de 3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (53 mg; comercial) y el compuesto de la Preparación Z (75 mg) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de un polvo incoloro (56 mg; rendimiento del 47 %).
MS1 (IEN, m/z): 475,2 [M+H⁺]; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 5: 3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo:

15 A partir del compuesto de la Preparación A (84 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (83 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (71 mg; rendimiento del 52 %).
20 MS1 (IEN, m/z): 485,2 [M+H⁺]; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 6: 6-((R)-5-{2-[(4'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

25 A partir de 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (40 mg; comercial) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (55 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (14 mg; rendimiento del 15 %).
MS1 (IEN, m/z): 490,2 [M+H⁺]; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 7: 6-((R)-5-{2-[(4'-hidroxi-3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

30 A partir de 4'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (46 mg; comercial) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (59 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un sólido incoloro (34 mg; rendimiento del 34 %).
MS1 (IEN, m/z): 506,1 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 8: 5-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo:

35 A partir del compuesto de la Preparación B (67 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (75 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (41 mg; rendimiento del 31 %).
40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (m, 1H); 8,33 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,47 (m, 3H); 7,33 (m, 1H); 6,96 (m, 3H); 4,76 (m, 1H); 4,00 (m, 3H); 3,87 (m, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,38 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,10 (m, 2H),
MS1 (IEN, m/z): 515,1 [M+H⁺]; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 9: 5-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo:

45 A partir del compuesto de la Preparación C (48 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (59 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (56 mg; rendimiento del 54 %).
50 MS3 (IEN, m/z): 515,2 [M+H⁺]; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 10: 6-((R)-5-{2-[(3'-hidroxi-5'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo [1,4]tiazin-3-ona:

A partir de 3'-hidroxi-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (46 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/058602) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (59 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (54 mg; rendimiento del 53 %).
MS3 (IEN, m/z): 506,1 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 11: 6-((R)-5-{2-[(6-fluoro-3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo [1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación D (11 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (8 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (3 mg; rendimiento del 18 %).
MS1 (IEN, m/z): 508,2 [M+H⁺]; t_R = 0,73 min.

Ejemplo 12: 6-((R)-5-{2-[(2-fluoro-3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación E (16 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (8 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (2 mg; rendimiento del 15 %).
MS1 (IEN, m/z): 508,2 [M+H⁺]; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 13: 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación F (60 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (83 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (55 mg; rendimiento del 40 %).
MS1 (IEN, m/z): 491,2 [M+H⁺]; t_R = 0,57 min.

Ejemplo 14: 6-((R)-5-{2-[3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación G (50 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (69 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (56 mg; rendimiento del 49 %).
MS1 (IEN, m/z): 491,2 [M+H⁺]; t_R = 0,53 min.

Ejemplo 15: 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación H (100 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (83 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (10 mg; rendimiento del 7 %).
MS1 (IEN, m/z): 491,2 [M+H⁺]; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 16: 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación I (60 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (83 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (9 mg; rendimiento del 62 %).
MS1 (IEN, m/z): 491,2 [M+H⁺]; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 17: 5-[3-{2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil]-fenil]-nicotinonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación J (42 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (59 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un

procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (44 mg; rendimiento del 45 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,34 (m, 1H); 8,08 (m, 1H); 7,92 (m, 3H); 7,61 (m, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,22 (m, 2H); 6,95 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,04 (m, 3H); 3,66 (m, 1H); 3,34 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 2,09 (m, 2H).

5 MS1 (IEN, m/z): 486,1 [M+H⁺]; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 18: 6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-fenil]-piridin-2-carbonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación K (42 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (59 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (34 mg; rendimiento del 35 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,00 (m, 1H); 8,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,19 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,31 (m, 1H); 7,21 (m, 1H); 6,92 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,02 (s, 2H); 3,67 (m, 1H); 3,33 (s, 2H); 3,01 (m, 2H); 2,11 (m, 2H).

15 MS1 (IEN, m/z): 486,1 [M+H⁺]; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 19: 6-hidroxi-5-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-fenil]-nicotinonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación L (45 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (59 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (13 mg; rendimiento del 13 %).

20 MS1 (IEN, m/z): 502,1 [M+H⁺]; t_R = 0,61 min.

Ejemplo 20: 6-[(R)-5-(2-[[6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir de 6-(3-metoxifenil)-2-piridincarboxaldehído (60 mg; preparado de acuerdo con Jensen y col., *J. Am. Chem. Soc.* (2003), 125, 2113-2128) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (83 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un sólido incoloro (76 mg; rendimiento del 55 %).

30 MS1 (IEN, m/z): 491,2 [M+H⁺]; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 21: 6-[(R)-5-(2-[[4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo [1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación M (86 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (59 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (1 mg; rendimiento del 1 %).

35 MS1 (IEN, m/z): 491,1 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 22: 6-((R)-5-(2-[(6'-metoxi-[2,2']bipiridinil-6-ilmetil)-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo [1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación N (36 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (50 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (62 mg; rendimiento del 74 %).

40 MS1 (IEN, m/z): 492,2 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 23: 6-((R)-5-(2-[3-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación O (35 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (43 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (27 mg; rendimiento del 37 %).

50 MS1 (IEN, m/z): 492,2 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 24: 6-((R)-5-(2-[3-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación P (13 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-

6-il)oxazolidin-2-ona (18 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (16 mg; rendimiento del 53 %).
MS1 (IEN, m/z): 492,1 [M+H⁺]; t_R = 0,65 min.

5 **Ejemplo 25: 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-pirazin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

10 A partir del compuesto de la Preparación Q (9 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (13 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (9 mg; rendimiento del 41 %).
MS1 (IEN, m/z): 492,1 [M+H⁺]; t_R = 0,67 min.

15 **Ejemplo 26: 6-((R)-5-{2-[3-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

15 A partir del compuesto de la Preparación R (49 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (59 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (66 mg; rendimiento del 63 %).
MS3 (IEN, m/z): 522,1 [M+H⁺]; t_R = 0,68 min.

20 **Ejemplo 27: 6-((R)-5-{2-[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

20 A partir del compuesto de la Preparación S (49 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (59 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (37 mg; rendimiento del 36 %).
MS3 (IEN, m/z): 522,1 [M+H⁺]; t_R = 0,71 min.

25 **Ejemplo 28: 6-((R)-5-{2-[3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

30 A partir del compuesto de la Preparación T (20 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (24 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (18 mg; rendimiento del 42 %).
MS1 (IEN, m/z): 523,2 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

35 **Ejemplo 29: Amida del ácido 3-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-bifenil-4-carboxílico:**

35 Una suspensión de 4-bromo-2-metoxibenzamida (48 mg; comercial) y el compuesto de la Preparación W (60 mg) en tolueno/EtOH (0,4 ml; 4:1) se trató con Na₂CO₃ sat. ac. (0,4 ml) y se desgasificó mediante burbujeo con nitrógeno durante 5 min. La suspensión se trató con Pd(PPh₃)₄ (4 mg) y se sometió a reflujo durante la noche en un tubo cerrado herméticamente. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura y se diluyó con agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA y las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron a presión reducida y se purificaron mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), lo cual proporcionó una espuma incolora (10 mg; rendimiento del 22 %).
MS1 (IEN, m/z): 533,2 [M+H⁺]; t_R = 0,65 min.

40 **Ejemplo 30: 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

45 A partir de 3-cloro-5-metoxipiridazina (46 mg; comercial) y el compuesto de la Preparación W (76 mg) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (6 mg; rendimiento del 11 %).
MS1 (IEN, m/z): 492,1 [M+H⁺]; t_R = 0,60 min.

50 **Ejemplo 31: 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

A partir de 2-bromo-6-metoxipiridina (33 mg; comercial) y el compuesto de la Preparación X (80 mg) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (2 mg; rendimiento del 2 %).
MS1 (IEN, m/z): 477,2 [M+H⁺]; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 32: 5-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo:

A partir de 2-cloro-4-metoxibenzonitrilo (29 mg; comercial) y el compuesto de la Preparación X (80 mg) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (3 mg; rendimiento del 3 %).
MS1 (IEN, m/z): 500,2 [M+H⁺]; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 33: 3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo:

A partir de 3-bromobenzonitrilo (32 mg; comercial) y el compuesto de la Preparación X (80 mg) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (13 mg; rendimiento del 16 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,24 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 470,2 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 34: 6-(5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

Una solución del compuesto de la Preparación Y (70 mg) en DCM (1,8 ml) se trató con PPh₃ (67 mg) durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se trató con 3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (49 mg; comercial) a 40 °C durante 2 días, seguido de NaBH(OAc)₃ (200 mg) y MeOH (0,6 ml) a ta durante la noche. La mezcla se repartió entre NaHCO₃ sat. ac. y DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante CC (Hept/EA 1:0 a 0:1, después DCM/MeOH+NH₄OH al 1 % 100:0 a 95:5), lo cual proporcionó un sólido de color blanquecino (49 mg; rendimiento del 45 %).
MS3 (IEN, m/z): 513,9 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 35: 6-(5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

Una solución del compuesto de la Preparación Y (83 mg) en DCM (1,8 ml) se trató con PPh₃ (79 mg) durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se trató con el compuesto de la Preparación H (59 mg) a 40 °C durante 2 días, seguido de NaBH(OAc)₃ (174 mg) y MeOH (0,6 ml) a ta durante 3 h. La mezcla se repartió entre NaHCO₃ sat. ac. y DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento 3), lo cual proporcionó un sólido de color blanquecino (28 mg; rendimiento del 22 %).
MS1 (IEN, m/z): 474,2 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 36: 3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo:

A partir de 3'-formil-bifenil-3-carbonitrilo (77 mg; comercial) y el compuesto de la Preparación Y (83 mg) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 35, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 3), en forma de un polvo incoloro (32 mg; rendimiento del 25 %).
MS1 (IEN, m/z): 468,2 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 37: 5-metoxi-3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación B (60 mg) y el compuesto de la Preparación Y (83 mg) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 35, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 3), en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg; rendimiento del 5 %).
MS1 (IEN, m/z): 498,1 [M+H⁺]; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 38: 4-hidroxi-3-[4-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-piridin-2-il]-benzonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación U (51 mg) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (67 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM/MeOH 100:0 a 95:5), en forma de un sólido de color amarillo (39 mg; rendimiento del 34 %).
MS1 (IEN, m/z): 502,4 [M+H⁺]; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 39: 6-[(R)-5-(2-({2-(3-metoxi-fenil)-piridin-4-ilmetil)-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir de ácido 3-metoxifenilborónico (50 mg), 2-bromoisonicotinaldehído (61 mg), *tetraquis*-(trifenilfosfin)-paladio (15 mg) y K₂CO₃ (136 mg), y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 2-(3-

metoxifenil)isonicotinaldehído. El último se hizo reaccionar sin purificación con (*R*)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (77 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147), de manera análoga con el Ejemplo 1, lo cual proporcionó después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (39 mg; rendimiento del 24 %).

5 MS1 (IEN, *m/z*): 491,2 [M+H⁺]; *t_R* = 0,63 min.

Ejemplo 40: 3'-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-bifenil-3-carbonitrilo:

A partir de ácido 3-formilfenilborónico (49 mg; comercial), 3-bromo-benzonitrilo (60 mg; comercial), *tetraquis*-(trifenilfosfin)-paladio (15 mg) y K₂CO₃ (136 mg), y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo. Sin purificación, el último se hizo además reaccionar con el compuesto de la Preparación Z (69 mg), de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 1, lo cual proporcionó, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (26 mg; rendimiento del 17 %).

10 MS1 (IEN, *m/z*): 470,2 [M+H⁺]; *t_R* = 0,68 min.

Ejemplo 41: 6-((*S*)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona:

A partir de ácido 3-formilfenilborónico (49 mg; comercial), 2-bromo-6-metoxi-piridin (62 mg; comercial), *tetraquis*-(trifenilfosfin)-paladio (15 mg) y K₂CO₃ (136 mg), y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo. Sin purificación, el último se hizo reaccionar además con el compuesto de la Preparación Z (69 mg), de manera análoga con el procedimiento del Ejemplo 1, lo cual proporcionó, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (20 mg; rendimiento del 13 %).

20 MS1 (IEN, *m/z*): 476,2 [M+H⁺]; *t_R* = 0,68 min.

Ejemplo 42: 5-metoxi-3'-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-bifenil-2-carbonitrilo:

A partir de ácido 3-formilfenilborónico (49 mg; comercial), 2-cloro-4-metoxi-benzonitrilo (55 mg; comercial), *tetraquis*-(trifenilfosfin)-paladio (15 mg) y K₂CO₃ (136 mg), y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 3-(6-metoxipiridin-2-il)benzaldehído. Sin purificación, el último se hizo reaccionar además sin ninguna purificación con el compuesto de la Preparación Z (69 mg), de manera análoga con el procedimiento del Ejemplo 1, lo cual proporcionó, después de la purificación mediante HPLC (Procedimiento 1), el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (20 mg; rendimiento del 12 %).

30 MS1 (IEN, *m/z*): 500,3 [M+H⁺]; *t_R* = 0,69 min.

Ejemplo 43: 6-((*S*)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir de ácido 3-formilfenilborónico (99 mg; comercial), 2-bromo-6-metoxi-piridina, (124 mg; comercial), *tetraquis*-(trifenilfosfin)-paladio (30 mg) y K₂CO₃ (273 mg), y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 3-(6-metoxipiridin-2-il)benzaldehído. Sin purificación, el último se hizo reaccionar además con el compuesto de la Preparación Z (154 mg), de manera análoga con el procedimiento del Ejemplo 1, lo cual proporcionó, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 3), el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (1 mg; rendimiento del 0,3 %).

40 MS1 (IEN, *m/z*): 491,1 [M+H⁺]; *t_R* = 0,71 min.

Ejemplo 44: 6-((*S*)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona:

A partir de ácido 3-formilfenilborónico (59 mg; comercial), 3-cloro-5-metoxi-piridazina, (57 mg; comercial), *tetraquis*-(trifenilfosfin)-paladio (18 mg) y K₂CO₃ (164 mg), y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 3-(5-metoxipiridazin-3-il)benzaldehído. Sin purificación, el último se hizo reaccionar además con el compuesto de la Preparación Z (79 mg), de manera análoga con el procedimiento del Ejemplo 1, lo cual proporcionó, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 3), el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (13 mg; rendimiento del 7 %).

50 MS1 (IEN, *m/z*): 477,1 [M+H⁺]; *t_R* = 0,58 min.

Ejemplo 45: 6-hidroxi-3'-({2-[(*S*)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-bifenil-3-carbonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación AA (60 mg) y el compuesto de la Preparación Z (86 mg) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de un polvo incoloro (14 mg; rendimiento del 11 %).

55 MS1 (IEN, *m/z*): 486,1 [M+H⁺]; *t_R* = 0,65 min.

Ejemplo 46: 3-[4-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-piridin-2-il]-benzonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación AB (5 mg) y el compuesto de la Preparación Z (6 mg) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC (Procedimiento 2), en forma de una espuma incolora (0,3 mg; rendimiento del 3 %).

MS1 (IEN, m/z): 471,1 [M+H⁺]; t_R = 0,63 min.

Ejemplo 47: 2-hidroxi-6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-isonicotinonitrilo:

A una solución del compuesto del Ejemplo 2 (10 mg) en MeCN (0,2 ml) se le añadieron Nal (8,6 mg) y trimetilclorosilano (6,3 mg). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con DMF y se acidificó con AcOH. La mezcla se filtró sobre un filtro de fibra de vidrio y se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento 1) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un polvo incoloro (4,2 mg; rendimiento del 44 %).

MS1 (IEN, m/z): 502,3 [M+H⁺]; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 48: 6-((S)-5-{2-[(3',4'-dimetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación Z (33 mg) y 3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (29 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 4), en forma de un polvo incoloro (4 mg; rendimiento del 8 %).

MS5 (IEN, m/z): 505,1 [M+H⁺]; t_R = 0,78 min.

Ejemplo 49: 3-[4-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino)-metil]-piridin-2-il]-benzonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación AB (7 mg) y el compuesto de la Preparación AY (9 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo (3 mg; rendimiento del 20 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,36 (s a, 1H); 8,64 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 4,67 (s, 2H); 3,90 (s, 2H); 2,75-2,91 (m, 2H); 2,65-2,75 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 469,0 [M+H⁺]; t_R = 0,62 min.

Ejemplo 50: 6-((S)-5-{2-[(3'-ciclobutilmetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir de 1-bromo-3-ciclobutilmetoxibenceno (60 mg; comercial), ácido 3-formilfenilborónico (75 mg; comercial) y DIPEA (0,171 ml) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 3'-(ciclobutilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído en bruto, que se purificó mediante filtración sobre Si-carbonato seguido de la filtración sobre cartuchos de alúmina. Mediante el uso del material así obtenido y el compuesto de la Preparación Z (22 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (1,1 mg; rendimiento del 3 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,61 (s, 1H); 7,46-7,57 (m, 2H); 7,26-7,44 (m, 4H); 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,14 (s, 1H); 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 4,70-4,84 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,13-4,26 (m, 1H); 3,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,62-3,85 (m, 2H); 2,57-2,77 (m, 4H); 2,01-2,15 (m, 2H); 1,74-1,98 (m, 6H).

MS6 (IEN, m/z): 529,1 [M+H⁺]; t_R = 1,70 min.

Ejemplo 51: 6-(5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación H (15 mg) y el compuesto de la Preparación AX (20 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo claro (5 mg; rendimiento del 15 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,17 (s a, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,97 (dt, J = 1,3, 7,5 Hz, 1H); 7,72-7,79 (m, 1H); 7,49-7,56 (m, 2H); 7,38-7,46 (m, 2H); 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 4,68 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,84 (s, 2H); 2,87-2,94 (m, 2H); 2,81-2,87 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 475,0 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 52: 5-metoxi-3'-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etilamino)-metil}-bifenil-2-carbonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación B (15 mg) y el compuesto de la Preparación AX (16 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo claro (8 mg; rendimiento del 28 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,16 (s a, 1H); 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,54-7,57 (m, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,43-7,48 (m, 3H); 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,08-7,14 (m, 2H); 4,68 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,82 (s, 2H); 2,85-2,91 (m, 2H); 2,80-2,85 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 498,9 [M+H⁺]; t_R = 0,67 min.

5 **Ejemplo 53: 6-[(S)-5-(2-[[3'-(3-hidroxi-propoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

53.i. 3'-(3-hidroxi-propoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído:

10 Una solución de ácido 3-formilfenilborónico (90 mg; comercial) en iPrOH (1 ml) se trata con DIPEA (0,105 ml), se depura con nitrógeno y se añade a un vial que contiene 3-(3-bromofenoxi)propan-1-ol (69 mg; comercial). La mezcla de reacción se trata con dibencilidenacetonalpadio (0) fosfaadamantano etil sílice (100 mg; Aldrich) y además se calienta durante la noche a 65 °C. Después de enfriar a ta y filtrar sobre Si-carbonato seguido de la filtración sobre cartuchos de alúmina, se obtuvo el compuesto del título.

53.ii. 6-[(S)-5-(2-[[3'-(3-hidroxi-propoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

15 A partir del producto intermedio 53.i y el compuesto de la Preparación Z (33 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 4), en forma de un polvo incoloro (3,5 mg; rendimiento del 7 %).

MS5 (IEN, m/z): 519,1 [M+H⁺]; t_R = 0,76 min.

20 **Ejemplo 54: 6-[(S)-5-(2-[[3'-(2-metoxi-etoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

25 A partir de 1-bromo-3-(2-metoxietoxi)benceno (69 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (90 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 3-(5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzaldehído. Mediante el uso utilización del último y el compuesto de la Preparación Z (33 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 4), en forma de un polvo incoloro (6 mg; rendimiento del 12 %).

MS5 (IEN, m/z): 519,0 [M+H⁺]; t_R = 0,83 min.

Ejemplo 55: 6-((S)-5-(2-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

30 A partir de 4-bromo-2-metoxipiridina (56 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (90 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 3-(2-metoxipiridin-4-il)benzaldehído. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (33 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante filtración sobre ácido succínico etil sulfuro sílice (60-200 μm, 60A, 0,6 mmol/g; Phosphonics STMA), en forma de un polvo incoloro (7,5 mg; rendimiento del 13 %).

35 MS5 (IEN, m/z): 476,0 [M+H⁺]; t_R = 0,87 min.

Ejemplo 56: 3'-((2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etilamino)-metil)-bifenil-3-carbonitrilo:

40 A partir del compuesto de la Preparación A (15 mg) y el compuesto de la Preparación AX (20 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color beis (12,5 mg; rendimiento del 37 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,13-8,17 (m, 2H); 8,01-8,06 (m, 1H); 7,82-7,88 (m, 1H); 7,80 (s a, 1H); 7,65-7,74 (m, 2H); 7,44-7,55 (m, 3H); 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,03 (s, 2H); 3,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H). MS1 (IEN, m/z): 469,0 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

45 **Ejemplo 57: 6-[(S)-5-(2-[3-[6-((RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

50 A partir de 1-(6-cloro-2-piridinil)-3-pirrolidinol (50 mg; CAS 1219972-03-8; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (75 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)benzaldehído, que se purificó mediante filtrado sobre Si-carbonato seguido de la filtración sobre cartuchos de alúmina. Mediante el uso del material resultante y el compuesto de la Preparación Z (22 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (3 mg; rendimiento del 7 %).

MS6 (IEN, m/z): 531,1 [M+H⁺]; t_R = 1,17 min.

Ejemplo 58: 6-((S)-5-(2-[[3'-ciclopropilmetoxi-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir de 1-bromo-3-ciclopropilmetoxibenceno (56 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (75 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 3'-(oxiran-2-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído, que se purificó mediante filtrado sobre Si-carbonato seguido de la filtración sobre cartuchos de alúmina. Mediante el uso del material resultante y el compuesto de la Preparación Z (22 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (4,5 mg; rendimiento del 11 %).
MS6 (IEN, m/z): 515,1 [M+H⁺]; t_R = 1,54 min.

Ejemplo 59: 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridazin-4-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación AF (40 mg) y el compuesto de la Preparación Z (55 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo incoloro (43 mg; rendimiento del 48 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,20 (s a, 1H); 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,46-7,54 (m, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 4,75-4,86 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,22 (t, J = 10,0 Hz, 1H); 3,83 (s, 2H); 3,76 (dd, J = 7,2, 10,0 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 2,62-2,75 (m, 2H); 1,86-2,02 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 477,0 [M+H⁺]; t_R = 0,56 min.

Ejemplo 60: 5-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridazin-3-carbonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación AG (25 mg) y el compuesto de la Preparación Z (35 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo (15 mg; rendimiento del 27 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,19 (s a, 1H); 9,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,94 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,54-7,64 (m, 2H); 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,76-4,87 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,22 (t, J = 10,0 Hz, 1H); 3,87 (s, 2H); 3,76 (dd, J = 7,2, 10,0 Hz, 1H); 2,63-2,77 (m, 2H); 1,89-2,03 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 472,0 [M+H⁺]; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 61: 6-[2-hidroxi-3-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridin-2-carbonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación AT (20 mg) y el compuesto de la Preparación AX (24 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo (19 mg; rendimiento del 46 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,49 (s a, 1H); 8,39 (dd, J = 0,6, 8,2 Hz, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,97 (dd, J = 0,7, 7,5 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,26-7,33 (m, 2H); 6,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,03 (s, 2H); 2,95-3,02 (m, 2H); 2,88-2,95 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 486,0 [M+H⁺]; t_R = 0,63 min.

Ejemplo 62: 2-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-nicotinonitrilo:

A partir de 2-cloronicotinonitrilo (55 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (30 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 2-(3-formilfenil)nicotinonitrilo. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (28 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (3 mg; rendimiento del 6 %).
MS6 (IEN, m/z): 471,0 [M+H⁺]; t_R = 1,06 min.

Ejemplo 63: 6-((S)-5-{2-[(3'-hidroxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir de 3-bromo-fenol (69 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (30 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (28 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (4,5 mg; rendimiento del 11 %).
MS6 (IEN, m/z): 461,2 [M+H⁺]; t_R = 1,14 min.

Ejemplo 64: 6-((S)-5-{2-[(2',5'-dimetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación Z (28 mg) y 2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (24 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (7 mg; rendimiento del 13 %).

MS5 (IEN, m/z): 505,1 [M+H⁺]; t_R = 0,89 min.

Ejemplo 65: 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-iloxi]-acetónitrilo:

5 A partir de 2-(3-bromofenoxi)acetónitrilo (127 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (45 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 2-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)acetónitrilo. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (28 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (16 mg; rendimiento del 32 %).
MS6 (IEN, m/z): 500,1 [M+H⁺]; t_R = 1,30 min.

10 **Ejemplo 66: 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-4-carbonitrilo:**

15 A partir del compuesto de la Preparación Z (33 mg) y 3'-formil-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (25 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 4), en forma de un polvo incoloro (1,3 mg; rendimiento del 3 %).
MS5 (IEN, m/z): 470,0 [M+H⁺]; t_R = 0,80 min.

Ejemplo 67: 6-[(S)-5-(2-({3'-(4-hidroxi-butoxi)-bifenil-3-ilmetil)-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

20 A partir del compuesto de la Preparación AI (9,4 mg) y el compuesto de la Preparación Z (8,2 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de un polvo incoloro (3 mg; rendimiento del 21 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,22-7,42 (superpuesto m, 4H), 7,08-7,20 (m, 2H), 6,82-6,91 (m, 1H), 4,66-4,81 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,15-4,27 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,79-2,93 (m, 2H), 1,60-2,12 (m, 6H).
MS1 (IEN, m/z): 533,0 [M+H⁺]; t_R = 0,68 min.

25 **Ejemplo 68: Éster etílico del ácido 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-iloxi]-acético:**

30 A partir de 2-(3-bromofenoxi)acetato de etilo (104 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (30 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 2-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)acetato de etilo. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (33 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante filtrado sobre ácido succínico etil sulfuro sílice (60-200 μm, 60A, 0,6 mmol/g; Phosphonics STMA), en forma de un polvo incoloro (3 mg; rendimiento del 4 %).
MS5 (IEN, m/z): 547,0 [M+H⁺]; t_R = 1,12 min.

35 **Ejemplo 69: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((1*rs*,3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxi-ciclopentilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

40 A partir del compuesto de la Preparación AJ (100 mg) y el compuesto de la Preparación Z (91 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo la correspondiente amina después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1). Este último se hizo reaccionar en forma posterior con HCl (25 % en agua, 2 ml) para proporcionar el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo incoloro (19 mg; rendimiento del 45 %).
MS1 (IEN, m/z): 576,0 [M+H⁺]; t_R = 0,62 min.

Ejemplo 70: 6-((S)-5-(2-({3'-etoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

45 A partir del compuesto de la Preparación Z (22 mg) y 3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (18 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (5,6 mg; rendimiento del 14 %).
MS6 (IEN, m/z): 489,0 [M+H⁺]; t_R = 1,45 min.

Ejemplo 71: 1-[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-iloximetil]-ciclobutancarbonitrilo:

50 A partir del compuesto de la Preparación Z (22 mg) y el compuesto de la Preparación AK (23 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (7 mg; rendimiento del 16 %).
MS6 (IEN, m/z): 554,1 [M+H⁺]; t_R = 1,47 min.

Ejemplo 72: 6-[(R)-5-(2-[[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

A partir de 5-(3-metoxifenil)-3-piridincarboxaldehído (70 mg; comercial) y (R)-5-(2-aminoetil)-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)oxazolidin-2-ona (77 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/104147) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo incoloro (19 mg; rendimiento del 12 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,76 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,31 (s a, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,33-7,42 (m, 2H); 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,07-7,12 (m, 1H); 6,86-6,97 (m, 2H); 4,71-4,86 (m, 1H); 3,99-4,07 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,62-3,72 (m, 1H); 3,37 (s, 2H); 2,90-3,04 (m, 2H); 1,92-2,19 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 491,2 [M+H⁺]; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 73: 3-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-fenil]-piridin-2-carbonitrilo:

A partir de 3-bromopiridin-2-carbonitrilo (110 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (45 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 3-(3-formilfenil)picolinonitrilo. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (28 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (5 mg; rendimiento del 10 %).

MS6 (IEN, m/z): 471,1 [M+H⁺]; t_R = 0,80 min.

Ejemplo 74: 6-(5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación AV (20 mg) y el compuesto de la Preparación AX (23 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo (6 mg; rendimiento del 14 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,48 (s a, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,90 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H); 7,85 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,28-7,34 (m, 2H); 6,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 6,82-6,86 (m, 1H); 4,68 (s, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 2,90-2,96 (m, 2H); 2,84-2,90 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 491,0 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 75: 3-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-4-carbonitrilo:

A partir de 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo, (127 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (45 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 3'-formil-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (28 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (9 mg; rendimiento del 19 %).

MS6 (IEN, m/z): 500,1 [M+H⁺]; t_R = 1,30 min.

Ejemplo 76: 6-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo:

A partir de 3-bromo-4-metoxibenzonitrilo (64 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (90 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 3'-formil-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (33 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 4), en forma de un polvo incoloro (4 mg; rendimiento del 7 %).

MS5 (IEN, m/z): 500,1 [M+H⁺]; t_R = 0,81 min.

Ejemplo 77: Éster metílico del ácido 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carboxílico:

A partir de 3-bromobenzoato de metilo (64 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (90 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (33 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 4), en forma de un polvo incoloro (4 mg; rendimiento del 7 %).

MS5 (IEN, m/z): 503,2 [M+H⁺]; t_R = 0,83 min.

Ejemplo 78: N-metil-2-[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-iloxi]acetamida:

A partir del compuesto de la Preparación AN (81 mg) y el compuesto de la Preparación Z (62 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación

mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo incoloro (63 mg; rendimiento del 56 %).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,47 (s a, 1H); 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,46-7,54 (m, 1H); 7,28-7,44 (m, 3H); 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,11 (s, 1H); 6,94 (s a, 1H); 6,81-6,89 (m, 1H); 4,61-4,77 (m, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,08-4,22 (m, 1H); 3,99 (s, 2H); 3,67-3,82 (m, 1H); 2,94-3,12 (m, 2H); 2,87 (m, 3H); 1,97-2,21 (m, 2H).
 MS1 (IEN, m/z): 532,1 [M+H⁺]; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 79: 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación AO (40 mg) y el compuesto de la Preparación Z (55 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo rosa pálido (28 mg; rendimiento del 31 %).
 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,20 (s a, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,16 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,92-7,98 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,46-7,52 (m, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,77-4,86 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,19-4,26 (m, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,86 (s, 2H); 3,76 (dd, J = 7,2, 10,0 Hz, 1H); 2,67-2,73 (m, 2H); 1,89-2,02 (m, 2H).
 MS1 (IEN, m/z): 477,0 [M+H⁺]; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 80: 6-[3-((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il)-etilamino]-metil-fenil-piridazin-4-carbonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación AP (40 mg) y el compuesto de la Preparación Z (56 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo (41 mg; rendimiento del 45 %).
 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,20 (s a, 1H); 9,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,10 (dt, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H); 7,54-7,62 (m, 2H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,75-4,89 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,18-4,27 (m, 1H); 3,88 (s, 2H); 3,76 (dd, J = 7,2, 10,1 Hz, 1H); 2,66-2,78 (m, 2H); 1,87-2,03 (m, 2H).
 MS1 (IEN, m/z): 472,0 [M+H⁺]; t_R = 0,58 min.

Ejemplo 81: 6-((S)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación AR (15 mg) y el compuesto de la Preparación AQ (19 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo incoloro (9 mg; rendimiento del 27 %).
 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,75 (s a, 1H); 8,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,19 (s, 2H); 8,01-8,09 (m, 1H); 7,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,49-7,56 (m, 2H); 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,93-6,97 (m, 1H); 4,75-4,84 (m, 1H); 4,54 (s, 2H); 4,10 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 4,02 (s, 3H); 3,88 (s, 2H); 3,71 (dd, J = 7,2, 8,7 Hz, 1H); 2,67-2,80 (m, 2H); 1,87-2,02 (m, 2H).
 MS1 (IEN, m/z): 476,0 [M+H⁺]; t_R = 0,56 min.

Ejemplo 82: 3'-((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il)-etilamino)-metil-bifenil-3-carbonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación A (15 mg) y el compuesto de la Preparación AQ (20 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo incoloro (9 mg; rendimiento del 27 %).
 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,75 (s a, 1H); 8,21-8,24 (m, 1H); 8,15-8,18 (m, 1H); 8,02-8,06 (m, 1H); 7,82-7,86 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,64-7,71 (m, 2H); 7,41-7,51 (m, 2H); 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,92-6,96 (m, 1H); 4,74-4,83 (m, 1H); 4,54 (s, 2H); 4,10 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 3,89 (s, 2H); 3,67-3,73 (m, 1H); 2,70-2,82 (m, 2H); 1,89-2,04 (m, 2H).
 MS1 (IEN, m/z): 469,0 [M+H⁺]; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 83: 6-(5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación AR (7 mg) y el compuesto de la Preparación AY (9 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo (6 mg; rendimiento del 37 %).
 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,36 (s a, 1H); 8,96 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,02-8,09 (m, 1H); 7,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,56-7,62 (m, 1H); 7,49-7,56 (m, 3H); 7,25 (s, 1H); 4,67 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,91 (s, 2H); 2,78-2,91 (m, 2H); 2,66-2,76 (m, 2H).
 MS1 (IEN, m/z): 475,0 [M+H⁺]; t_R = 0,58 min.

Ejemplo 84: 6-((S)-5-{2-[3-(5-etoxi-piridin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir de 3-bromo-5-etoxipiridina (121 mg; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (45 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 53, paso 53.i, se obtuvo 3-(5-etoxipiridin-3-il)benzaldehído. Mediante el uso del último y el compuesto de la Preparación Z (28 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en

forma de un polvo incoloro (8 mg; rendimiento del 17 %).
MS6 (IEN, m/z): 490,1 [M+H⁺]; t_R = 1,22 min.

Ejemplo 85: 6-(5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

5 A partir del compuesto de la Preparación AV (7,5 mg) y el compuesto de la Preparación AY (9 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo (6,5 mg; rendimiento del 41 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,18 (s a, 1H); 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,28 (s, 1H); 6,93 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,93 (s, 3H); 2,89-3,02 (m, 2H); 2,73-2,84 (m, 2H).
10 MS1 (IEN, m/z): 490,0 [M+H⁺]; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 86: 3-metoxi-3'-{(2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-bifenil-2-carbonitrilo:

15 A partir de 2-bromo-6-metoxibenzonitrilo, (53 mg; 1245647-50-0; comercial) y ácido 3-formilfenilborónico (75 mg; comercial) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, se obtuvo 3'-formil-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo, que se purificó mediante filtración sobre Si-carbonato seguido de filtración sobre cartuchos de alúmina. Mediante el uso del material purificado (19 mg) y el compuesto de la Preparación Z (22 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 5), en forma de un polvo incoloro (4 mg; rendimiento del 9 %).
20 MS6 (IEN, m/z): 500,0 [M+H⁺]; t_R = 1,25 min.

Ejemplo 87: 6-((S)-5-{2-[(6'-metoxi-[2,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación AS (17 mg) y el compuesto de la Preparación Z (23 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un polvo de color blanco (7 mg; rendimiento del 18 %).
25 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,19 (s a, 1H); 8,59 (dd, J = 0,5, 4,9 Hz, 1H); 8,35 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 7,99 (dd, J = 0,7, 7,4 Hz, 1H); 7,84 (dd, J = 7,5, 8,1 Hz, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,39-7,43 (superpuesto m, 1H); 6,87 (dd, J = 0,7, 8,2 Hz, 1H); 4,79-4,88 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,19-4,27 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,76 (dd, J = 7,3, 10,1 Hz, 1H); 2,60-2,71 (m, 2H); 1,86-2,06 (m, 2H).
30 MS1 (IEN, m/z): 477,1 [M+H⁺]; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 88: 6-[2-hidroxi-3-((2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil)-fenil]-piridin-2-carbonitrilo:

A partir del compuesto de la Preparación AT (15 mg) y el compuesto de la Preparación AQ (18 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un polvo de color amarillo (15 mg; rendimiento del 49 %).
35 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,74 (s, 1H); 8,45 (dd, J = 0,8, 8,2 Hz, 1H); 8,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,96 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H); 7,78 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,25 (dd, J = 1,2, 7,3 Hz, 1H); 6,93-6,97 (m, 1H); 6,88-6,93 (m, 2H); 4,69-4,81 (m, 1H); 4,54 (s, 2H); 4,10 (t, J = 8,6 Hz, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,69 (dd, J = 7,2, 8,7 Hz, 1H); 2,67-2,81 (m, 2H); 1,88-2,05 (m, 2H).
40 MS1 (IEN, m/z): 486,0 [M+H⁺]; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 89: 6-((S)-5-{2-[4-hidroxi-3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación AU (30 mg) y el compuesto de la Preparación Z (38 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo claro (27 mg; rendimiento del 42 %).
45 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,20 (s a, 1H); 8,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,38-7,46 (m, 2H); 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,75-4,89 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,17-4,29 (m, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,84 (s, 2H); 3,75 (dd, J = 7,1, 10,1 Hz, 1H); 2,68-2,83 (m, 2H); 1,92-2,05 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 493,0 [M+H⁺]; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 90: 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación AV (15 mg) y el compuesto de la Preparación AQ (17 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un polvo incoloro (11 mg; rendimiento del 36 %).
55 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (s a, 1H); 7,79-7,83 (m, 1H); 7,73-7,79 (m, 1H); 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,39-7,44 (m, 1H); 7,31-7,34 (m, 1H); 6,87-6,99 (m, 3H); 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,82-4,90 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,10-4,22 (m, 2H);

4,03-4,10 (superpuesto m, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,68-3,75 (m, 1H); 3,02-3,17 (m, 2H); 2,26-2,41 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 491,0 [M+H⁺]; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 91: 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-pirazin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

5 A partir del compuesto de la Preparación Q (40 mg) y el compuesto de la Preparación Z (55 mg) y de manera análoga con el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo (46 mg; rendimiento del 52 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,21 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,01-8,07 (m, 1H); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,47-7,53 (m, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,77-4,87 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,19-4,27 (m, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,89 (s, 2H); 3,76 (dd, J = 7,2, 10,0 Hz, 1H); 2,66-2,79 (m, 2H); 1,90-2,04 (m, 2H).
10 MS1 (IEN, m/z): 477,0 [M+H⁺]; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 92: 6-[2-hidroxi-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridin-2-carbonitrilo:

15 A partir del compuesto de la Preparación AT (40 mg) y el compuesto de la Preparación Z (50 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color amarillo claro (56 mg; rendimiento del 68 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,20 (s a, 1H); 8,46 (dd, J = 0,7, 8,3 Hz, 1H); 8,18 (s a, 1H); 8,11 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,98 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H); 7,83 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,3, 7,4 Hz, 1H); 6,92 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,73-4,82 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,19-4,27 (m, 1H); 4,02 (d, J = 1,8 Hz, 2H); 3,74 (dd, J = 7,2, 10,1 Hz, 1H); 2,70-2,83 (m, 2H); 1,94-2,04 (m, 2H).
20 MS1 (IEN, m/z): 486,9 [M+H⁺]; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 93: 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

25 A partir del compuesto de la Preparación AV (40 mg) y el compuesto de la Preparación Z (49 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de un polvo de color beis (41 mg; rendimiento del 50 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,21 (s a, 1H); 8,23 (s a, 1H); 7,96 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H); 7,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,35-7,40 (m, 1H); 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,74-4,85 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,18-4,28 (m, 1H); 3,98 (s, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,76 (dd, J = 7,1, 10,1 Hz, 1H); 2,77-2,92 (m, 2H); 1,96-2,10 (m, 2H).
30 MS1 (IEN, m/z): 492,0 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 94: 6-[2-hidroxi-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridin-2-carbonitrilo:

35 A partir del compuesto de la Preparación AT (15 mg) y el compuesto de la Preparación AW (19 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un polvo de color amarillo claro (12 mg; rendimiento del 38 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,87 (s a, 1H); 8,40-8,50 (m, 1H); 8,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,92-7,98 (m, 1H); 7,75-7,82 (m, 2H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 6,90 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,69-4,87 (m, 1H); 4,18-4,30 (m, 1H); 3,98 (s, 2H); 3,74 (dd, J = 7,2, 10,2 Hz, 1H); 3,53 (s, 2H); 2,71 (d, J = 5,0 Hz, 2H); 1,98 (m, 2H).
40 MS1 (IEN, m/z): 503,0 [M+H⁺]; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 95: 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

45 A partir del compuesto de la Preparación AV (15 mg) y el compuesto de la Preparación AW (18 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un polvo incoloro (9 mg; rendimiento del 29 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,87 (s a, 1H); 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,75-7,82 (m, 2H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 6,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,77-4,86 (m, 1H); 4,19-4,27 (m, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,83 (s, 2H); 3,76 (dd, J = 7,2, 10,2 Hz, 1H); 3,53 (s, 2H); 2,68 (m, 2H); 1,95 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 508,0 [M+H⁺]; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 96: 6-[2-hidroxi-3-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridin-2-carbonitrilo:

50 A partir del compuesto de la Preparación AT (18 mg) y el compuesto de la Preparación AY (25 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un polvo de color amarillo (18 mg; rendimiento del 49 %).
55 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,30 (s a, 1H); 8,34 (dd, J = 2,0, 7,3 Hz, 1H); 7,88-7,96 (m, 2H); 7,77 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H); 7,55-7,60 (m, 1H); 7,50-7,55 (m, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,22 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H); 6,88 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,68

(s, 2H); 3,98 (s, 2H); 2,77-2,84 (m, 2H); 2,68-2,75 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 485,0 [M+H⁺]; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 97: 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

5 A partir del compuesto de la Preparación AR (18 mg) y el compuesto de la Preparación AZ (39 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de una espuma de color amarillo (14 mg; rendimiento del 35 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,21 (s a, 1H); 8,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,16 (s, 1 H); 7,99-8,06 (m, 1H); 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,47-7,53 (m, 2H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,76-4,86 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,17-4,26 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,83 (s, 2H); 3,76 (dd, J = 7,3, 10,0 Hz, 1H); 2,58-2,73 (m, 2H); 1,83-2,02 (m, 2H).
10 MS1 (IEN, m/z): 477,0 [M+H⁺]; t_R = 0,57 min.

Ejemplo 98: 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

15 A partir del compuesto de la Preparación AR (18 mg) y el compuesto de la Preparación BA (28 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de una espuma amarillo claro (26 mg; rendimiento del 63 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,88 (s a, 1H); 8,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,99-8,07 (m, 1H); 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,47-7,54 (m, 2H); 4,79-4,89 (m, 1H); 4,19-4,29 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,82 (s, 2H); 3,77 (dd, J = 7,2, 10,2 Hz, 1H); 3,53 (s, 2H); 2,60-2,73 (m, 2H); 1,86-2,01 (m, 2H).
20 MS1 (IEN, m/z): 493,0 [M+H⁺]; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 99: 6-((S)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

25 A partir del compuesto de la Preparación AR (15 mg) y el compuesto de la Preparación AW (21 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de una espuma de color amarillo (16 mg; rendimiento del 46 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,88 (s a, 1H); 8,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,03-8,12 (m, 1H); 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,50-7,59 (m, 2H); 4,78-4,91 (m, 1H); 4,19-4,30 (m, 1H); 4,02 (s, 3H); 3,95 (s, 2H); 3,77 (dd, J = 7,1, 10,3 Hz, 1H); 3,54 (s, 2H); 2,70-2,88 (m, 2H); 1,93-2,07 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 493,0 [M+H⁺]; t_R = 0,59 min.

30 **Ejemplo 100: 3'-{2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil}-bifenil-3-carbonitrilo:**

A partir del compuesto de la Preparación A (15 mg) y el compuesto de la Preparación AW (21 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma incolora (14 mg; rendimiento del 40 %).
35 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,88 (s a, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,76-7,82 (m, 2H); 7,63-7,73 (m, 3H); 7,40-7,53 (m, 2H); 4,78-4,89 (m, 1H); 4,19-4,29 (m, 1H); 3,92 (s, 2H); 3,77 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H); 3,53 (s, 2H); 2,68-2,89 (m, 2H); 1,91-2,09 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 486,0 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

40 **Ejemplo 101: 6-((S)-5-{2-[4-hidroxi-3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación AC (77 mg) y el compuesto de la Preparación Z (94 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un sólido de color amarillo (72 mg; rendimiento del 43 %).
45 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 14,39 (s a, 1H); 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H); 7,03 (dd, J = 2,4, 6,0 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,75-4,86 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,18-4,26 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,76 (dd, J = 7,2, 10,0 Hz, 1H); 3,69 (s, 2H); 2,57-2,69 (m, 2H); 1,82-1,99 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 492,1 [M+H⁺]; t_R = 0,53 min.

50 **Ejemplo 102: 6-[(S)-5-(2-{2-[3-metoxi-fenil]-pirimidin-4-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

A partir del compuesto de la Preparación AM (29 mg) y el compuesto de la Preparación Z (40 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un sólido de color blanco (29 mg; rendimiento del 44 %).
55 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,20 (s a, 1H); 8,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,99-8,06 (m, 1H); 7,93-7,98 (m, 1H); 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,41-7,48 (m, 2H); 7,10 (ddd, J = 0,8, 2,7, 8,2 Hz, 1H); 4,79-4,91 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,18-4,29 (m, 1H); 3,90 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,78 (dd, J = 7,3, 10,0 Hz, 1H); 2,68-2,80 (m, 2H); 1,89-

2,06 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 477,0 [M+H⁺]; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 103: 6-[(S)-5-(2-[[5-(3-metoxi-fenil)-piridazin-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

5 Una suspensión del compuesto de la Preparación AD (19 mg) y el compuesto de la Preparación Z (26 mg) en MeOH (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después se añadió NaBH₄ (6 mg) y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. Se añadió agua y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró a presión reducida y se repartió entre agua y EA. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo todavía dos veces con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura claro (4,5 mg; rendimiento del 11 %).

10 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,20 (s a, 1H); 9,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,48-7,50 (m, 2H); 7,45-7,47 (m, 1H); 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,09-7,14 (m, 1H); 4,77-4,88 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,16-4,28 (m, 1H); 4,07 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,76 (dd, J = 7,2, 10,0 Hz, 1H); 2,65-2,76 (m, 2H); 1,88-2,05 (m, 2H).

15 MS1 (IEN, m/z): 477,1 [M+H⁺]; t_R = 0,63 min.

Ejemplo 104: 6-[(S)-5-(2-[[6-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

20 A partir del compuesto de la Preparación AE (34 mg) y el compuesto de la Preparación Z (48 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un sólido de color pardo claro (25 mg; rendimiento del 33 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,13 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 7,72-7,76 (m, 1H); 7,70 (dd, J = 1,8, 2,5 Hz, 1H); 7,57-7,61 (m, 1H); 7,45-7,48 (m, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,08 (ddd, J = 0,8, 2,6, 8,2 Hz, 1H); 4,78-4,89 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,19-4,27 (m, 1H); 3,95 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,77 (dd, J = 7,2, 10,0 Hz, 1H); 2,67-2,81 (m, 2H); 1,89-2,03 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 477,1 [M+H⁺]; t_R = 0,63 min.

Ejemplo 105: 6-[(S)-5-(2-[[6-(3-metoxi-fenil)-piridazin-4-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

25 A partir del compuesto de la Preparación AH (21 mg) y el compuesto de la Preparación Z (31 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6) y mediante CC (DCM-MeOH), en forma de un sólido de color amarillo claro (35 mg; rendimiento del 44 %).

30 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,20 (s a, 1H); 9,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,69-7,75 (m, 2H); 7,57-7,62 (m, 1H); 7,48 (t, J = 8,3 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,11 (ddd, J = 1,1, 2,4, 8,3 Hz, 1H); 4,79-4,88 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,19-4,27 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,83-3,86 (superpuesto m, 2H); 3,77 (dd, J = 7,2, 10,0 Hz, 1H); 2,60-2,74 (m, 2H); 1,88-1,98 (m, 2H).

35 MS1 (IEN, m/z): 476,9 [M+H⁺]; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 106: 6-[(S)-5-(2-[2-hidroxi-3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

40 A partir del compuesto de la Preparación AL (90 mg) y el compuesto de la Preparación Z (78 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo la correspondiente amina protegida por O-bencilo. El último se disolvió en MeOH (3,6 ml) y se colocó en presencia de Pd/C (5 %, 30 mg) en una atmósfera de H₂ durante 6 h. Los catalizadores se retiraron mediante filtración y el filtrado se concentró hasta secarse. Después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (40 mg; rendimiento del 29 %).

45 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,19 (s a, 1H); 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 7,96 (dd, J = 1,4, 8,1 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,35 (dd, J = 1,2, 7,3 Hz, 1H); 7,03 (dd, J = 2,4, 6,0 Hz, 1H); 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,74-4,87 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,17-4,30 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,71-3,80 (m, 3H); 2,61-2,76 (m, 2H); 1,81-2,04 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 492,1 [M+H⁺]; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 107: 6-(5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

50 A partir de 3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxaldehído (7,5 mg; comercial) y el compuesto de la Preparación AX (10 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 2), en forma de un polvo de color beis (3,5 mg; rendimiento del 21 %).

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (s a, 1H); 7,53-7,58 (m, 1H); 7,45-7,53 (m, 2H); 7,27-7,43 (m, 4H); 7,11-7,18 (m, 1H); 7,06-7,11 (m, 1H); 6,83-6,93 (m, 1H); 4,65 (s, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,07-3,18 (m, 2H); 2,89-3,00 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 474,1 [M+H⁺]; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 108: 6-(5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del compuesto de la Preparación AR (15 mg) y el compuesto de la Preparación AX (19 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 1), en forma de una espuma de color amarillo (7 mg; rendimiento del 21 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,49 (s a, 1H); 8,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,17 (s, 2H); 8,01-8,07 (m, 1H); 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,48-7,55 (m, 2H); 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,90 (s, 2H); 2,90-2,97 (m, 2H); 2,83-2,90 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 476,0 [M+H⁺]; t_R = 0,56 min.

10 Ejemplo 109: (S)-6-(5-(2-((4-hidroxi-3-(6-metoxipiridin-2-il)bencil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona:

A partir del compuesto de la Preparación BB (111 mg) y el compuesto de la Preparación Z (97 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo la amina correspondiente como un material en bruto. El último se disolvió en MeOH (4,4 ml) y se colocó en presencia de Pd/C (5 %; 37 mg) en una atmósfera de H₂ durante 48 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se volvió a disolver en THF (4,4 ml) y se trató con Pd/C (5 %, 37 mg) en una presión atmosférica de H₂ durante 16 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (14 mg; rendimiento del 8 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 12,80 (s, 1H); 11,18 (s a, 1H); 7,86-7,94 (m, 2H); 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,26 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 3,6, 8,3 Hz, 2H); 4,75-4,89 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,16-4,27 (m, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,75 (dd, J = 7,3, 10,0 Hz, 1H); 3,68 (s, 2H); 2,57-2,67 (m, 2H); 1,81-2,04 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 492,0 [M+H⁺]; t_R = 0,68 min.

25 Ejemplo 110: (S)-6-(5-(2-(((5-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-il)metil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona:

A partir del compuesto de la Preparación BC (33 mg) y el compuesto de la Preparación Z (42 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 6), en forma de un sólido de color blanco (18 mg; rendimiento del 25 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,19 (s amplio, 1H); 9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 8,52 (s, 1H); 7,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,75-4,90 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,18-4,29 (m, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,77 (dd, J = 7,3, 10,0 Hz, 1H); 2,61-2,77 (m, 2H); 1,82-2,05 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 478,1 [M+H⁺]; t_R = 0,54 min.

35 Ejemplo 111: (S)-6-(5-(2-(((4-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)metil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona:

A partir del compuesto de la Preparación BD (16 mg) y el compuesto de la Preparación Z (22 mg) y mediante un procedimiento análogo al procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep. (Procedimiento 7), en forma de un sólido de color blanco (24 mg; rendimiento del 67 %).

MS1 (IEN, m/z): 478,0 [M+H⁺]; t_R = 0,55 min.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención**Ensayos in vitro**

Concentraciones inhibitorias mínimas del crecimiento bacteriano:

Procedimientos experimentales:

45 Se determinaron las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (MICs; mg/l) en un Caldo Mueller–Hinton ajustado con cationes mediante un procedimiento de micro dilución siguiendo la descripción dada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006).

Resultados:

50 Todos los compuestos de ejemplo se sometieron a ensayo frente a diversas bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Todos los compuestos de ejemplo se sometieron a ensayo frente a diversas bacterias Gram positivas y Gram negativas. Los resultados de los ensayos antibacterianos típicos se proporcionan en la Tabla 1 a continuación (MICs en mg/l). *Staphylococcus aureus* A798, *Enterococcus faecium* A949 y *Acinetobacter baumannii* T6474 son cepas

ES 2 640 482 T3

multirresistentes (en particular resistentes a la quinolona), mientras que *Moraxella catarrhalis* A894 es una cepa sensible a la quinolona y *Staphylococcus aureus* ATCC29213 es una cepa sensible a la metilicina y sensible a la quinolona.

Tabla 1

Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> ATCC29213	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>E. faecium</i> A949	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894	MIC para <i>A. baumannii</i> T6474
1	0,25	0,25	2	0,031	0,5
2	≤ 0,016	≤ 0,016	0,5	≤ 0,016	0,25
3	0,063	0,063	0,5	≤ 0,016	0,125
4	0,25	0,25	4	0,031	0,5
5	0,063	0,063	1	≤ 0,016	0,125
6	1	1	4	0,063	4
7	0,5	0,5	4	0,063	1
8	0,063	0,063	1	≤ 0,016	0,25
9	0,031	0,031	1	≤ 0,016	0,25
10	0,5	0,5	8	≤ 0,016	0,5
11	1	1	8	0,125	2
12	0,5	0,5	2	0,063	2
13	0,063	0,063	1	≤ 0,016	0,125
14	0,125	0,125	2	≤ 0,016	0,25
15	0,063	0,031	0,5	≤ 0,016	0,125
16	0,5	0,5	2	0,063	1
17	0,063	0,125	1	≤ 0,016	0,125
18	0,25	0,25	4	0,031	0,25
19	1	1	> 8	0,125	1
20	0,125	0,25	1	0,063	0,5
21	0,125	0,125	1	0,031	0,25
22	0,25	0,5	2	0,063	1
23	0,063	0,063	1	≤ 0,016	0,25
24	0,5	0,5	4	0,063	1
25	0,031	0,031	1	≤ 0,016	0,25
26	0,5	0,25	4	0,063	2
27	0,063	0,031	1	≤ 0,016	0,5
28	0,25	0,25	4	0,063	1
29	1	2	8	0,063	2

ES 2 640 482 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> ATCC29213	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>E. faecium</i> A949	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894	MIC para <i>A. baumannii</i> T6474
30	0,125	0,125	4	0,031	0,25
31	0,25	0,25	2	≤ 0,016	0,5
32	0,125	0,125	2	≤ 0,016	0,5
33	0,125	0,25	2	≤ 0,016	0,125
34	0,125	0,125	1	≤ 0,016	0,25
35	0,063	0,063	1	≤ 0,016	0,125
36	0,063	0,063	0,5	≤ 0,016	0,063
37	0,063	0,063	1	≤ 0,016	0,25
38	≤ 0,016	≤ 0,016	0,125	≤ 0,016	0,063
39	1	1	4	0,125	2
40	0,125	0,125	2	≤ 0,016	0,25
41	0,063	0,063	1	≤ 0,016	0,25
42	0,063	0,125	1	≤ 0,016	0,5
43	0,125	0,063	2	≤ 0,016	0,5
44	0,25	0,125	8	≤ 0,016	0,25
45	2	4	> 8	0,125	2
46	0,5	0,5	2	0,031	0,25
47	4	4	> 8	,25	8
48	4	4	16	0,125	16
49	1	2	8	0,031	0,5
50	4	2	8	0,5	>8
51	0,5	1	2	≤ 0,016	0,5
52	0,5	1	4	0,031	2
53	2	1	16	0,125	4
54	2	2	16	0,125	8
55	2	2	>8	0,031	1
56	0,5	2	4	≤ 0,016	1
57	2	1	8	0,25	2
58	2	1	8	0,125	8
59	2	4	>8	0,125	2
60	2	4	>8	0,063	1

ES 2 640 482 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> ATCC29213	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>E. faecium</i> A949	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894	MIC para <i>A. baumannii</i> T6474
61	0,25	0,5	2	≤ 0,016	0,5
62	1	2	16	≤ 0,063	1
63	1	1	16	≤ 0,063	0,5
64	1	2	16	≤ 0,063	16
65	1	1	16	≤ 0,063	2
66	1	2	16	≤ 0,063	2
67	1	0,5	8	0,063	2
68	1	1	>8	0,125	8
69	1	0,25	8	0,063	1
70	1	0,5	8	0,063	2
71	1	1	8	0,25	>8
72	0,5	1	4	0,063	1
73	0,5	2	16	≤ 0,063	1
74	0,125	0,063	0,5	≤ 0,016	0,25
75	0,5	0,5	8	≤ 0,063	1
76	0,5	1	8	≤ 0,063	2
77	0,5	0,25	4	≤ 0,063	2
78	0,5	1	8	0,031	1
79	0,5	0,5	8	0,063	0,5
80	0,5	0,5	>8	0,031	0,25
81	0,5	1	>8	0,063	1
82	0,5	0,5	4	≤ 0,016	0,5
83	0,063	0,063	2	≤ 0,016	0,063
84	0,25	0,125	8	≤ 0,063	0,5
85	≤ 0,016	≤ 0,016	0,5	≤ 0,016	0,125
86	0,125	0,5	4	≤ 0,016	8
87	0,125	0,063	2	≤ 0,016	0,25
88	0,125	0,25	4	≤ 0,016	0,25
89	0,063	0,063	8	≤ 0,016	0,125
90	0,063	0,031	2	≤ 0,016	0,5
91	0,031	0,031	2	≤ 0,016	0,063
92	0,031	≤ 0,016	0,5	≤ 0,016	0,063

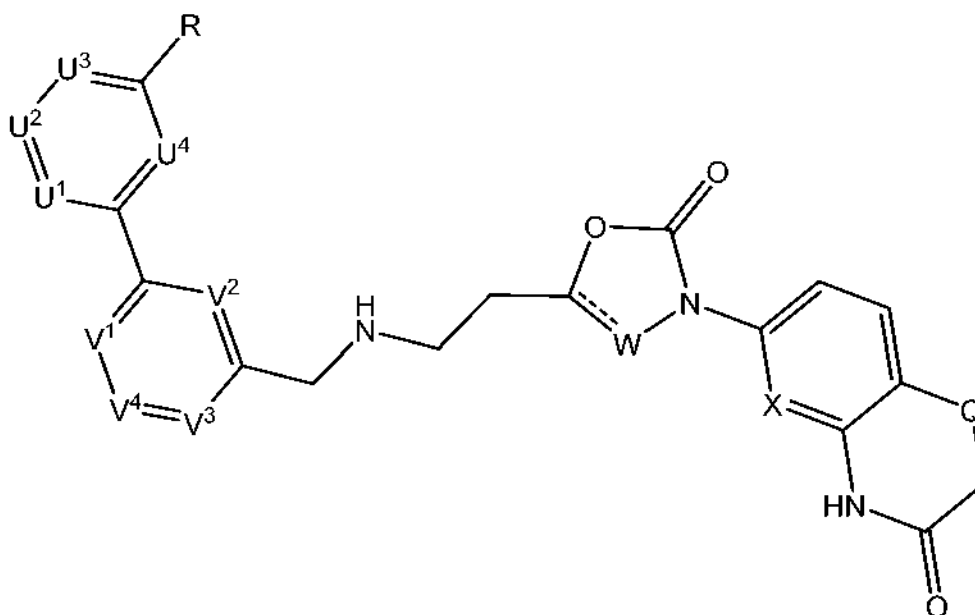
ES 2 640 482 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> ATCC29213	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>E. faecium</i> A949	MIC para <i>M. catarrhalis</i> A894	MIC para <i>A. baumannii</i> T6474
93	≤ 0,016	≤ 0,016	0,25	≤ 0,016	0,063
94	≤ 0,016	≤ 0,016	0,125	≤ 0,016	0,031
95	≤ 0,016	≤ 0,016	0,125	≤ 0,016	0,063
96	0,031	0,031	1	≤ 0,016	0,125
97	0,25	0,25	8	0,031	0,25
98	0,25	0,125	4	0,031	0,25
99	0,031	0,031	2	≤ 0,016	0,125
100	≤ 0,016	≤ 0,016	0,5	≤ 0,016	0,125
101	≤ 0,016	≤ 0,016	2	≤ 0,016	0,125
102	0,25	1	4	0,063	1
103	0,25	1	2	0,063	0,5
104	0,25	0,25	2	0,031	0,5
105	4	8	>8	0,25	4
106	0,125	0,125	2	≤ 0,016	1
107	4	8	8	0,063	2
108	2	4	>8	0,125	1
109	0,031	0,031	2	≤ 0,016	0,125
110	4	4	> 8	0,125	2
111	0,25	0,5	8	0,031	0,25
Cipro	0,5	> 32	> 8	≤ 0,016	> 32

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



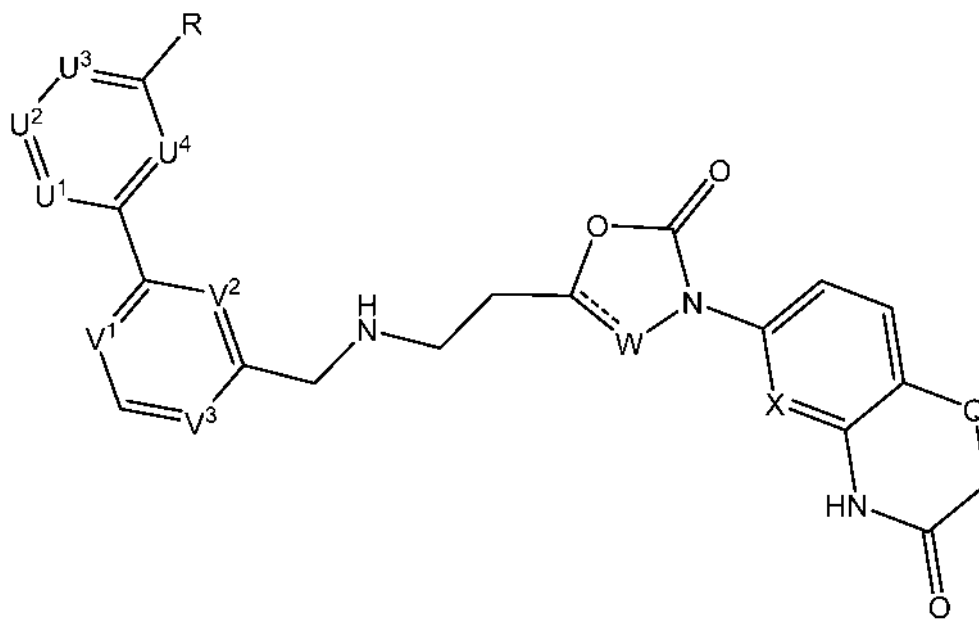
I

en la que

- 5 R representa H, ciano, alcoxi (C₁-C₃), cianometoxi, cicloalquilmetoxi (C₃-C₆), hidroxialcoxi (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₃), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), 2-etoxi-2-oxoetoxi, 2-(metilamino)-2-oxoetoxi, (1-cianociclobutil)metoxi, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo o (3,4-dihidroxiciclopentil)metoxi;
- 10 U¹ representa N o CR¹, U² representa N o CR², U³ representa N o CR³ y U⁴ representa N o CR⁴, se entiende que como máximo tres de U¹, U², U³ y U⁴ pueden representar N al mismo tiempo;
- V¹ representa N o CR⁵, V² representa N o CR⁶, V³ representa N o CR⁷ y V⁴ representa N o CH, se entiende que como máximo dos de V¹, V², V³ y V⁴ pueden representar N al mismo tiempo;
- 15 R¹ representa H, ciano, hidroxi o alcoxi (C₁-C₃);
 R² representa H, hidroxi o alcoxi (C₁-C₃);
 R³ representa H, ciano, hidroxi, alcoxi (C₁-C₃) o carboxamido;
 R⁴ representa H, ciano, hidroxi o alcoxi (C₁-C₃);
 R⁵ representa H, hidroxi o halógeno;
 R⁶ representa H, hidroxi o halógeno;
 R⁷ representa H;
- 20 la línea de puntos "----" representa un enlace o se encuentra ausente;
 W representa CH o N cuando la línea de puntos "----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de puntos "----" se encuentra ausente;
 X representa CH o N; y
 Q representa O o S;

o una sal de dicho compuesto.

- 25 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula I_p



I_p

en la que

- R representa H, alcoxi (C₁-C₃) o ciano;
 U¹ representa N o CR¹, U² representa N o CR², U³ representa N o CR³ y U⁴ representa N o CR⁴, se entiende que
 5 como máximo tres de U¹, U², U³ y U⁴ pueden representar N al mismo tiempo;
 V¹ representa N o CR⁵, V² representa N o CR⁶ y V³ representa N o CR⁷, se entiende que como máximo uno de
 V¹, V² y V³ puede representar N al mismo tiempo;
 R¹ representa H, hidroxi o ciano;
 R² representa H, hidroxi o alcoxi (C₁-C₃);
 10 R³ representa H, hidroxi, alcoxi (C₁-C₃) o carboxamido;
 R⁴ representa H;
 R⁵ representa H o halógeno;
 R⁶ representa H o halógeno;
 R⁷ representa H;
 15 la línea de puntos "----" representa un enlace o está ausente;
 W representa CH o N cuando la línea de puntos "----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de
 puntos "----" se encuentra ausente;
 X representa CH o N; y Q representa O o S;

o una sal de dicho compuesto.

- 20 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la línea de puntos "----" se encuentra
 ausente y W representa CH₂;
 o una sal de dicho compuesto.
4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la línea de puntos "----" representa un
 enlace;
 25 o una sal de dicho compuesto.
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que X representa CH y Q
 representa S o X representa N y Q representa O;
 o una sal de dicho compuesto.
6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en la que X representa CH y Q representa S;
 30 o una sal de dicho compuesto.
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en la que X representa N y Q representa O;
 o una sal de dicho compuesto.
8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que:

- ❖ la línea de puntos "----" está ausente y W representa CH₂ o la línea de puntos "----" es un enlace y W representa CH;
- ❖ R representa metoxi o ciano;
- ❖ U², U³ o U⁴ cada uno representa CH y U¹ representa CR¹ en el que R¹ representa H o hidroxilo, o U¹ representa N, U² representa CR², U³ representa CR³ y U⁴ representa CR⁴, o U¹ representa CR¹, U² representa N, U³ representa CR³ y U⁴ representa CR⁴, o U¹ representa CR¹, U² representa CR², U³ representa N y U⁴ representa CR⁴, o U¹ representa CR¹, U² representa CR², U³ representa CR³ y U⁴ representa N, o también U¹ y U² representan N y U³ y U⁴ representan CH; y
- ❖ V¹ representa CH o N y V² y V³ cada uno representa CH.

10 o una sal de dicho compuesto.

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

- ❖ R representa ciano o metoxi;
- ❖ cada uno de U¹, U², U³, U⁴, V¹, V², V³ y V⁴ representa CH, o U¹ representa N, V¹ representa CR⁵ en el que R⁵ es hidroxilo, y cada uno de U², U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o U⁴ representa N, V¹ representa CR⁵ en el que R⁵ es hidroxilo, y cada uno de U¹, U², U³, V², V³ y V⁴ representa CH, o U⁴ representa N, V² representa CR⁶ en el que R⁶ es hidroxilo, y cada uno de U¹, U², U³, V¹, V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹ y U² representa N, V¹ representa CR⁵ en el que R⁵ es H o hidroxilo, V¹ representa CR⁵ y cada uno de U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o V¹ representa N, U¹ representa CR¹ en el que R¹ es hidroxilo y cada uno de U², U³, U⁴, V², V³ y V⁴ representa CH, o cada uno de U¹, U² y V³ representa N y cada uno de U³, U⁴, V¹, V² y V⁴ representa CH;
- ❖ La línea de puntos "----" representa un enlace o se encuentra ausente;
- ❖ W representa CH cuando la línea de puntos "----" es un enlace, o W representa CH₂ cuando la línea de puntos "--" se encuentra ausente;
- ❖ X representa CH o N; y
- ❖ Q representa O o S;

25 o una sal de tal compuesto.

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

- 6-((R)-5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 2-metoxi-6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-fenil]-isonicotinonitrilo;
- 30 - 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-bifenil-3-carbonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-bifenil-3-carbonitrilo;
- 35 - 6-((R)-5-{2-[(4'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(4'-hidroxilo-3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 5-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-bifenil-2-carbonitrilo;
- 40 - 5-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-bifenil-3-carbonitrilo;
- 6-((R)-5-{2-[(3'-hidroxilo-5'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(6-fluoro-3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[(2-fluoro-3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 45 - 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 5-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-fenil]-nicotinonitrilo;
- 50 - 6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 6-hidroxilo-5-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil}-fenil]-nicotinonitrilo;
- 6-[(R)-5-(2-[[6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 55 - 6-[(R)-5-(2-[[4-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[[6'-metoxi-[2,2']bipiridinil-6-ilmetil]-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-pirazin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 60 - 6-((R)-5-{2-[3-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;

- 6-((R)-5-{2-[3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- amida del ácido 3-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-4-carboxílico;
- 5 - 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((R)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-fc][1,4]oxazin-3-ona;
- 5-metoxi-3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo;
- 3'-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-fe][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
- 10 - 6-(5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
- 15 - 5-metoxi-3'-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo;
- 4-hidroxi-3-[4-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-piridin-2-il]-benzonitrilo;
- 6-[(R)-5-{2-[(3-metoxi-fenil)-piridin-4-ilmetil]-amino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 20 - 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 5-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo; y
- 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
- 25 - 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-hidroxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
- 3-[4-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-piridin-2-il]-benzonitrilo;
- 30 - 2-hidroxi-6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-fenil]-isonicotinonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[(3',4'-dimetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 3-[4-({2-[2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino}-metil)-piridin-2-il]-benzonitrilo;
- 35 - 6-((S)-5-{2-[(3'-ciclobutilmetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(5-{2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 5-metoxi-3'-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etilamino}-metil)-bifenil-2-carbonitrilo;
- 40 - 6-[(S)-5-(2-{{3'-(3-hidroxi-propoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3-ona;
- 6-[(S)-5-(2-{{3'-(2-metoxi-etoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 45 - 6-((S)-5-{2-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 3'-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etil-amino}-metil)-bifenil-3-carbonitrilo;
- 6-[(S)-5-(2-{{3-[6-((RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 50 - 6-((S)-5-{2-[(3'-ciclopropilmetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridazin-4-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 5-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-fenil]-piridazina-3-carbonitrilo;
- 55 - 6-[2-hidroxi-3-({2-[5-oxo-4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etilamino}-metil)-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 2-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-fenil]-nicotinonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[(3'-hidroxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 60 - 6-((S)-5-{2-[(2',5'-dimetoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- [3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-3-iloxi]-acetónitrilo;
- 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino}-metil)-bifenil-4-carbonitrilo;
- 65 - 6-[(S)-5-(2-{{3'-(4-hidroxi-butoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

- éster etílico del ácido [3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-iloxi]-acético;
- 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-ciclopentilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 5 - 6-((S)-5-{2-[(3'-etoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 1-[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-iloximetil]-ciclobutanocarbonitrilo;
- 6-[(R)-5-(2-{[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 3-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 10 - 6-(5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 3-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-4-carbonitrilo;
- 15 - 6-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-carbonitrilo;
- éster metílico del ácido 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-carboxílico;
- *N*-metil-2-[3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil- amino)-metil]-bifenil-3-iloxi]-acetamida;
- 20 - 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridazina-4-carbonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 25 - 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-carbonitrilo;
- 6-(5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[3-(5-etoxi-piridin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 30 - 6-(5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 3-metoxi-3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-2-carbonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[(6'-metoxi-[2,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[2-hidroxi-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 35 - 6-((S)-5-{2-[4-hidroxi-3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-pirazin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 40 - 6-[2-hidroxi-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil- amino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[2-hidroxi-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etil- amino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 45 - 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[2-hidroxi-3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)-2,3-dihidro-oxazol-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridina-2-carbonitrilo;
- 50 - 6-((R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(R)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 3'-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)-oxazolidin-5-il]-etilamino)-metil]-bifenil-3-carbonitrilo;
- 55 - 6-((S)-5-{2-[4-hidroxi-3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[(S)-5-(2-{[2-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[(S)-5-(2-{[5-(3-metoxi-fenil)-piridazin-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 60 - 6-[(S)-5-(2-{[6-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-[(S)-5-(2-{[6-(3-metoxi-fenil)-piridazin-4-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 65 - 6-((S)-5-{2-[2-hidroxi-3-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

- 5
- 6-(5-{2-[(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-(5-{2-[3-(5-metoxi-piridazin-3-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
 - (S)-6-(5-(2-((4-hidroxi-3-(6-metoxipiridin-2-il)bencil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
 - (S)-6-(5-(2-(((5-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-il)metil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
 - (S)-6-(5-(2-(((4-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)metil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- 10 o una sal de dicho compuesto.
11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-6-(5-(2-(((4-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)metil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona o una sal de dicho compuesto.
- 15 12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-((S)-5-{2-[3-(6-metoxi-pirazin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona o una sal de dicho compuesto.
13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-((R)-5-{2-[3-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-bencilamino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona o una sal de dicho compuesto.
14. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento.
- 20 15. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.
16. Un compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.
- 25 17. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 16, que es para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y el tejido blando, neumonía, bacteriemia, endocarditis, infecciones intra abdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones *Clostridium difficile*, infecciones del tracto urinario, infecciones de transmisión sexual, infecciones por cuerpos extraños, osteomielitis, enfermedad de Lyme,
- 30 infecciones tóxicas, infecciones oftalmológicas, tuberculosis y enfermedades tropicales.
18. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 16, que es para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus* o bacterias *Acinetobacter baumannii*.