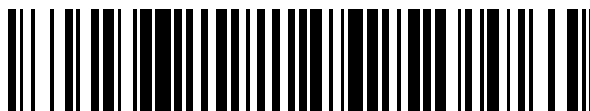


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 214**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/5365** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015 PCT/EP2015/073751**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16059097**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015 E 15778983 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 3207042**

54 Título: **Derivados biaromáticos antibacterianos básicos con sustitución de aminoalcoxi**

30 Prioridad:

**15.10.2014 EP 14189026**

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

**27.02.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 702 214 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 biaromáticos antibacterianos básicos con sustitución de aminoalcoxi

La presente invención se refiere a derivados biaromáticos básicos antibacterianos con sustitución de aminoalcoxi, composiciones farmacéuticas que los contienen, y usos de estos compuestos en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra una diversidad de patógenos humanos y veterinarios que incluyen, entre otros, bacterias aerobias y anaerobias Gram-positivas y Gram-negativas, y en especial, contra cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias tales como *Klebsiella pneumoniae*.

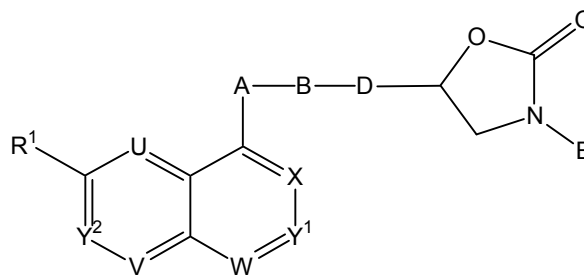
El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión de evolución selectiva en microorganismos, para producir mecanismos de resistencia sobre una base genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerbaban el problema del desarrollo de resistencia al crear situaciones de lento crecimiento para microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales, y al sostener reservorios de huéspedes de largo plazo, por ejemplo, en pacientes inmunocomprometidos.

En contextos hospitalarios, una cantidad creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, se están tornando resistentes múltiples fármacos, y por lo tanto, difíciles o imposibles de tratar:

- *S. aureus* es resistente a  $\beta$ -lactámicos, quinolonas y ahora, incluso, a vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está tornando resistente a penicilina o antibióticos de quinolona, e incluso, a nuevos macrólidos;
- *Enterococci* son resistentes a quinolona y vancomicina, y los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son ineficaces contra estas cepas;
- Las enterobacterias son resistentes a cefalosporinas y quinolonas, y los carbapenémicos están perdiendo su eficacia (por ejemplo, *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos);
- *P. aeruginosa* es resistente a  $\beta$ -lactámicos y quinolona.

Adicionalmente, la incidencia de cepas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos, tales como enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, se encuentra en aumento constante, y nuevos organismos emergentes, como el *Acinetobacter* spp. o *Clostridium difficile*, que se han seleccionado durante la terapia con los antibióticos actualmente utilizados, se están tornando un problema real en contextos hospitalarios (S. L. Solomon y col., "Antibiotic Resistance Threats In the United States: Etaping Back from the Brink", *Academy of Family Physician*, pág. 940, Volumen 89, N.º 12, 15 de junio, 2014). Por lo tanto, existe una alta necesidad médica de buscar nuevos agentes antibacterianos que superen estos bacilos resistentes a múltiples fármacos, en especial, *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias tales como *K. pneumoniae*.

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



(A1)

en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o ciano;

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> representan cada uno CH, y uno o dos de U, V, W y X representan N, y el resto representan cada uno CH o, en el caso de X, pueden representar también CR<sup>a</sup>, y, en el caso de W, también pueden representar CR<sup>b</sup>, o cada uno de U, V, W, X, Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> representa CH, o cada uno de U, V, W, X e Y<sup>1</sup> representa CH e Y<sup>2</sup> representa N, o también uno o, siempre que R<sup>1</sup> sea hidrógeno, dos de U, V, W, X, Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> representan CR<sup>c</sup> y el resto representan cada uno CH;

R<sup>a</sup> representa halógeno;

R<sup>b</sup> representa alcoxi, alcoxycarbonilo o alcoxialcoxi;

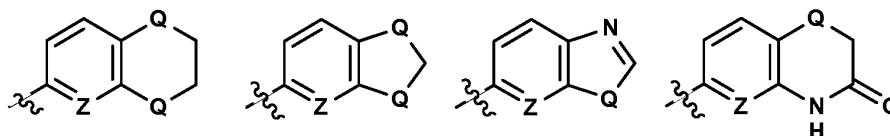
R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, representa de manera independiente hidroxilo o alcoxi;

A-B-D puede ser (especialmente) de modo tal que:

- A es CH<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>) y o bien B es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, COCH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH(OH) y D es CH<sub>2</sub> o B es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH(OH) y D

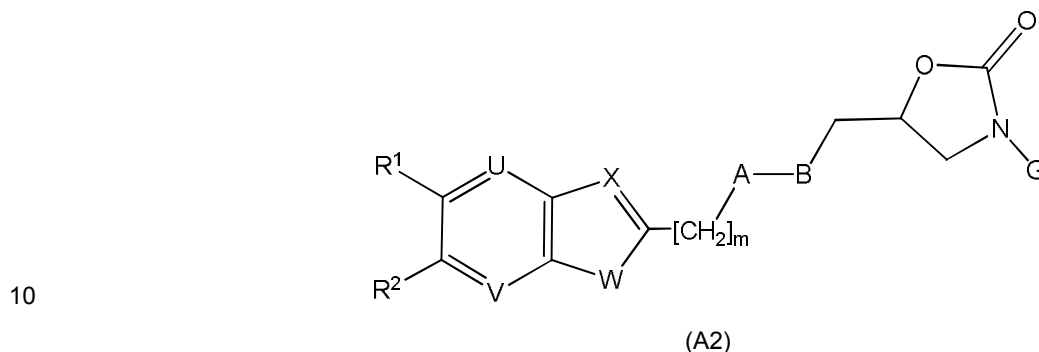
- es CH(OH) o CH(NH<sub>2</sub>), o
- A es CONH o CH<sub>2</sub>O, B es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y D es CH<sub>2</sub>;

5 R<sup>7</sup> es hidrógeno o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOR<sup>7</sup>, o también, R<sup>7</sup> es alquilo que puede estar sustituido una vez o dos veces por grupos seleccionados de manera independiente de hidróxi, halógeno, amino y dimetilamino, siendo r un número entero de 1 a 4 y R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo;  
E puede ser (especialmente) uno de los siguientes grupos:



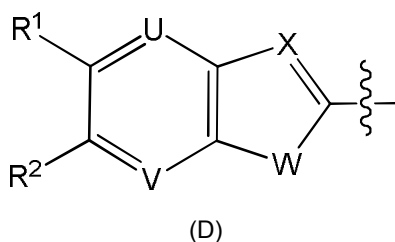
en los que Z es CH o N y Q es O o S.

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

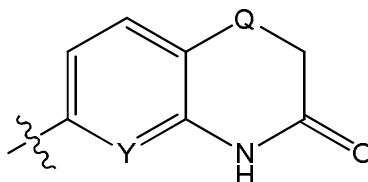


en la que

- 15 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;  
R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
U representa N o CH;  
V representa N o CR<sup>b</sup>, en el que R<sup>b</sup> es hidrógeno o halógeno;  
W representa \*-CH=CR<sup>a</sup>-, \*-N=CH- o S, en el que los asteriscos indican el enlace que está ligado al átomo de carbono que conecta V y W, y en el que R<sup>a</sup> es hidrógeno o halógeno;  
20 X representa N o CR<sup>c</sup>, en el que R<sup>c</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;  
con la condición de que el grupo de la fórmula (D)



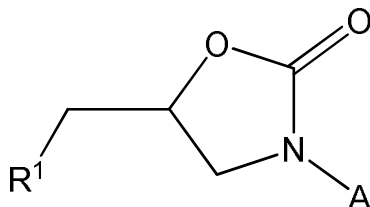
- 25 contiene entre ninguno y tres heteroátomos, en el que los heteroátomos se seleccionan de manera independiente de nitrógeno, y en el caso de W, azufre;  
m, A y B son (especialmente) de manera tal que m es 1, A es -NHCH<sub>2</sub>-<sup>#</sup>, -CH<sub>2</sub>NH-<sup>#</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-<sup>#</sup>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-<sup>#</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-<sup>#</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-<sup>#</sup>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-<sup>#</sup> o piperazin-1,4-diilo, en los que el guion indica el enlace que está ligado a B, y B representa un enlace; y  
G representa (especialmente) 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):

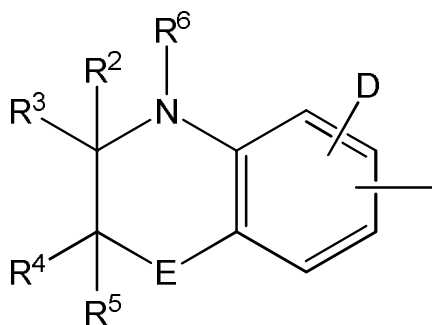


(A3)

5

en la que

A puede representar especialmente un grupo de la fórmula



en la que

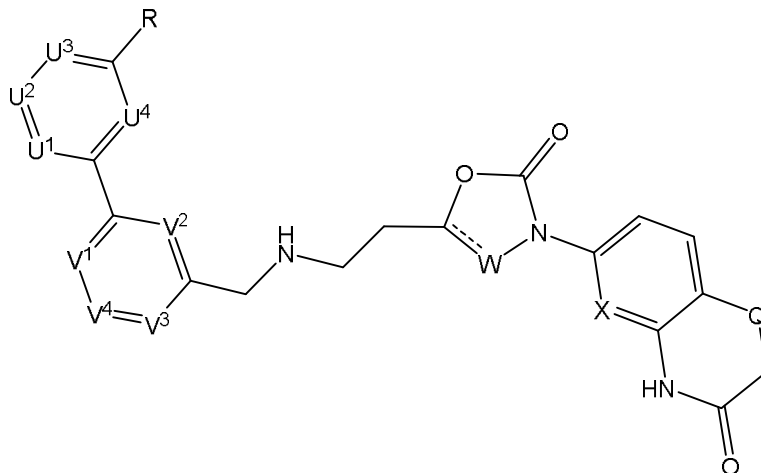
10

D, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden representar especialmente, de manera independiente, H;  
E puede representar especialmente O o S; y  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden especialmente representar juntos un grupo de la fórmula =O; y

15

R<sup>1</sup> puede representar especialmente un grupo de la fórmula -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> en el que R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> pueden ser especialmente, tal que R<sup>18</sup> representa H y R<sup>19</sup> representa un grupo -C(=O)-R<sup>20</sup> en el que R<sup>20</sup> puede especialmente representar un grupo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, o un anillo heteroaromático con hasta 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de S, N y O, en el que dicho arilo o anillo heteroaromático puede en sí mismo estar opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo o fenilo.

En el documento WO 2014/170821, los Solicitantes han descrito compuestos antibacterianos de la fórmula (A4)



(A4)

20

en la que

R es H, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cianometoxi, cicloalquilmetoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonilo, 2-etoxi-2-oxoetoxi, 2-(metilamino)-2-oxoetoxi, (1-cianociclobutil)metoxi, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo o (3,4-dihidroxiciclopentil)metoxi;

U<sup>1</sup> es N o CR<sup>1</sup>, U<sup>2</sup> es N o CR<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> es N o CR<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> es N o CR<sup>4</sup>, entendiéndose que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden ser N al mismo tiempo;

V<sup>1</sup> es N o CR<sup>5</sup>, V<sup>2</sup> es N o CR<sup>6</sup>, V<sup>3</sup> es N o CR<sup>7</sup> y V<sup>4</sup> es N o CH, entendiéndose que como máximo dos de V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> pueden ser N al mismo tiempo;

R<sup>1</sup> es H, ciano, hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>2</sup> es H, hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>3</sup> es H, ciano, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o carboxamido;

R<sup>4</sup> es H, ciano, hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> es H, hidroxilo o halógeno;

R<sup>6</sup> es H, hidroxilo o halógeno;

R<sup>7</sup> es H;

la línea punteada "-----" es un enlace, o está ausente;

W es CH o N cuando la línea punteada "-----" es un enlace, o W representa CH<sub>2</sub> cuando la línea punteada "-----" está ausente;

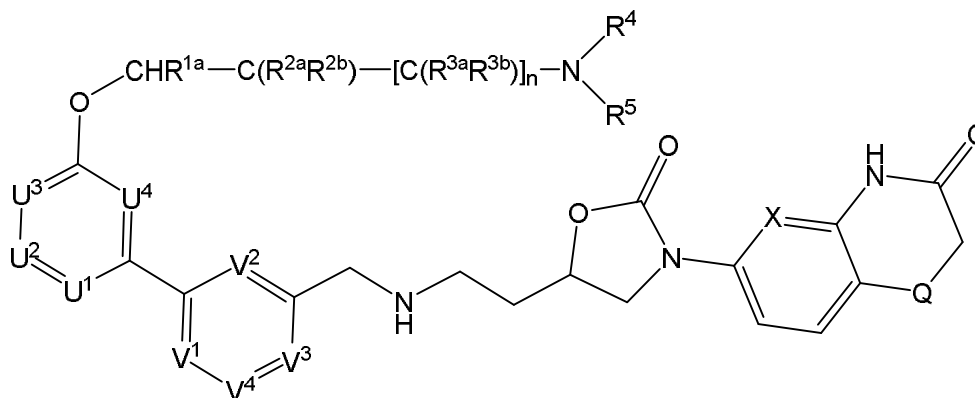
X es CH o N; y

Q es O o S.

La presente invención proporciona nuevos derivados biarmáticos antibacterianos a base de un motivo bifenílico o de tipo bifenílico heteroaromático, a decir, los compuestos de la fórmula I descritos en el presente documento.

Diversas realizaciones de la invención se presentan a continuación:

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



I

en la que

n representa 0, 1, 2 o 3;

R<sup>1a</sup> representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>4</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 8 miembros, anillo heterocicloalquilo bicíclico que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta y el adyacente CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> o CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> juntos forman un grupo amidina; o

R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, junto con los átomos de carbono que los portan y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos átomos, forman un anillo cicloalquilo de 4 a 6 miembros, con lo cual R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H, y n representa 1; o

R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan

los últimos dos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, con lo cual  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  opcional y  $R^{3b}$  opcional representan cada uno H, n representa 0 o 1, y dicho anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente contiene un sustituyente seleccionado de  $OCH_3$  y  $CH_3$ ; o

5  $R^{2a}$  y  $R^4$  junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los dos últimos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, con lo cual  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$  opcional y  $R^{3b}$  opcional representan cada uno H,  $R^{2b}$  representa H,  $NH_2$  u OH, y n representa 0, 1 o 2;

$U^1$  representa N o CH,  $U^2$  representa N, CH, C-Oalquilo ( $C_1-C_3$ ), o C-CN,  $U^3$  representa N o CH y  $U^4$  representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de  $U^1$ ,  $U^2$ ,  $U^3$  y  $U^4$  pueden representar N al mismo tiempo;

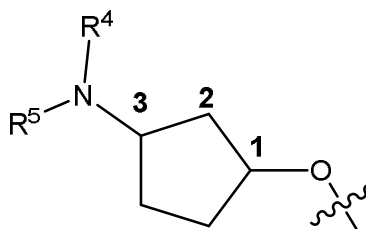
10  $V^1$  representa N o CH,  $V^2$  representa N o CH,  $V^3$  representa N o CH y  $V^4$  representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de  $V^1$ ,  $V^2$ ,  $V^3$  y  $V^4$  pueden representar N al mismo tiempo;

X representa CH o N;

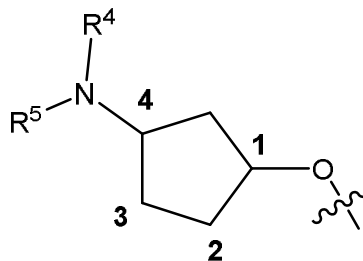
Q representa O o S;

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

15 Debe entenderse que en las realizaciones en las que " $R^{1a}$  y  $R^{3a}$ , junto con los átomos de carbono que los portan y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos átomos, forman un anillo cicloalquilo de 4 a 6 miembros", la manera de recuento dentro del anillo se produce en la forma más corta o igualmente corta de  $C^1$  a N. Esta manera de recuento conduce al menor número posible para n. Por ejemplo:



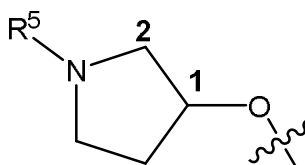
n = 1 => sí



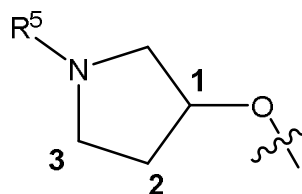
n = 2 => no

20

Debe entenderse además que en las realizaciones en las que " $R^{1a}$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan los últimos dos átomos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros", la manera de recuento dentro del anillo se produce en la forma más corta o igualmente corta de  $C^1$  a N. Esta forma de recuento conduce al menor número posible para n. Por ejemplo:

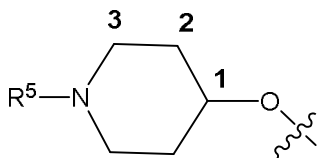


n = 0 => sí



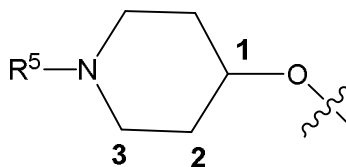
n = 1 => no

25



n = 1

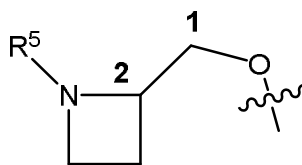
igual a



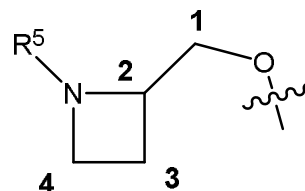
30

n = 1

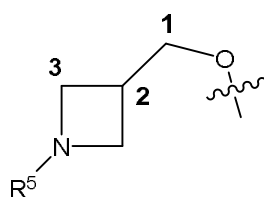
5 Debe entenderse además que en las realizaciones en las que “R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los últimos dos átomos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros”, la manera de recuento dentro del anillo se produce en la forma más corta o igualmente corta de C<sup>1</sup> a N. Esta forma de recuento conduce al menor número posible para n. Por ejemplo:



n = 0 => sí

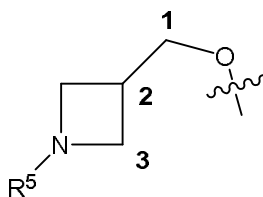


n = 2 => no



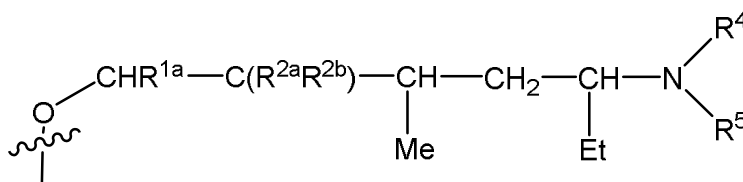
n = 1

10 igual a



n = 1

15 Debe entenderse que en el caso de n = 1, 2 o 3, cada uno de los R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> pueden de manera independiente entre sí representar H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), por ejemplo, uno de los R<sup>3a</sup> puede ser H mientras que el otro es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); por ejemplo:



se incluye en la invención, y la definición de la realización que se relaciona con R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>.

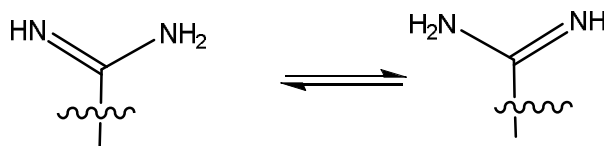
20 Debe entenderse además que los sustituyentes de anillo que están unidos al anillo por medio de un heteroátomo tal como O o N no deben encontrarse en la posición orto al átomo de nitrógeno del anillo, por ejemplo, un OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o un sustituyente OH no debe encontrarse en una posición orto con respecto al átomo de nitrógeno del anillo.

25 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención, y tienen la intención de aplicarse de manera uniforme a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, a menos que otra definición expresamente expuesta proporcione una definición más amplia o más estrecha.

30 ❖ El término “alquilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a tres átomos de carbono. La expresión “alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)” (en la que x e y son un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) contiene de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, e *iso*-propilo. Se prefieren metilo y etilo. Es de

mayor preferencia el metilo.

❖ El término “amidina”, usado solo o en combinación, se refiere al grupo:



5 ❖ La expresión “anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros”, usado solo o en combinación, se refiere a un resto hidrocarburo monocíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. La expresión “anillo cicloalquilo de 4 a 6 miembros”, usado solo o en combinación, se refiere a un resto hidrocarburo monocíclico saturado que contiene 4 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, preferentemente, ciclopropilo y ciclopentilo.

10 ❖ La expresión “anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros”, usado solo o en combinación, se refiere a un resto hidrocarburo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de manera independiente de nitrógeno y oxígeno. Ejemplos representativos de grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros incluyen, sin limitación, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino. Se prefieren azetidino, pirrolidino, piperidino y morfolino. Opcionalmente, el grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros puede portar uno o más sustituyentes, si se menciona explícitamente.

15 ❖ La expresión “anillo heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 8 miembros”, usado solo o en combinación, se refiere a un resto hidrocarburo bicíclico saturado de 6, 7, u 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Un ejemplo preferido es 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo. Opcionalmente, el grupo heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 8 miembros puede portar uno o más sustituyentes, si se menciona explícitamente (tal grupo heterocicloalquilo de 6 a 8 miembros puede ser, por ejemplo, 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo).

20 ❖ La expresión “resistente a quinolona”, cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual la ciprofloxacina tiene una concentración inhibitoria mínima de al menos 16 mg/l (dicha concentración inhibitoria mínima se mide con el procedimiento convencional descrito en “Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically”, norma aprobada 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006)).

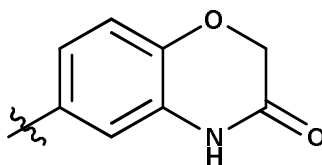
25 ❖ La expresión “resistente a metilina”, cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual la metilina tiene una concentración inhibitoria mínima de al menos 16 mg/l (que se mide dicha concentración inhibitoria mínima con el procedimiento convencional descrito en “Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically”, norma aprobada, 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos, 2006).

30 ❖ La expresión “resistente a cefalosporina”, cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual las cefalosporinas, y en particular, las cefalosporinas de tercera generación, tienen una concentración inhibitoria mínima de al menos 16 mg/l (que se mide dicha concentración inhibitoria mínima con el procedimiento convencional descrito en “Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically”, norma aprobada, 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos, 2006).

35 ❖ El término “multirresistente” cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana que es resistente contra por lo menos dos clases de antibióticos establecidas, por ejemplo, quinolonas y cefalosporinas.

40 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y que exhiben mínimos efectos toxicológicos indeseados. Tales sales incluyen sales de adición de bases y/o ácidos orgánicos o inorgánicos de acuerdo con la presencia de grupos ácidos y/o básicos en el compuesto sujeto. Para fines de referencias, véase, por ejemplo, ‘*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection y Use.*’, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) y ‘*Pharmaceutical Salts y Co-crystals*’, Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing (2012).

45 En este texto, un enlace interrumpido por una línea ondeada muestra un punto de unión del radical trazado al resto de la molécula. Por ejemplo, el radical trazado a continuación:



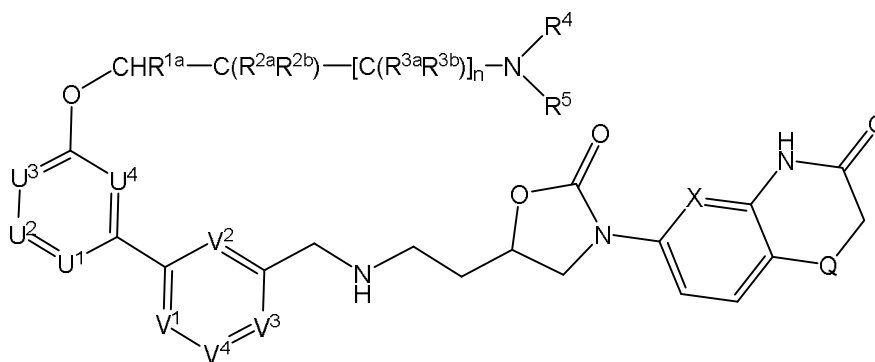


es el grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo.

Además, la expresión "temperatura ambiente" como se usa en esta solicitud se refiere a una temperatura de 25 °C.

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

2) Una segunda realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I<sub>A</sub>



I<sub>A</sub>

en la que

n representa 0, 1, 2 o 3;

R<sup>1a</sup> representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>4</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 8 miembros, anillo heterocicloalquilo bicíclico que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta y el adyacente CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> o CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> juntos forman un grupo amidina; o

R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, junto con los átomos de carbono que los portan y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos átomos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 6 miembros, con lo cual R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H, y n representa 1;

U<sup>1</sup> representa N o CH, U<sup>2</sup> representa N, CH, C-Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C-CN, U<sup>3</sup> representa N o CH y U<sup>4</sup> representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;

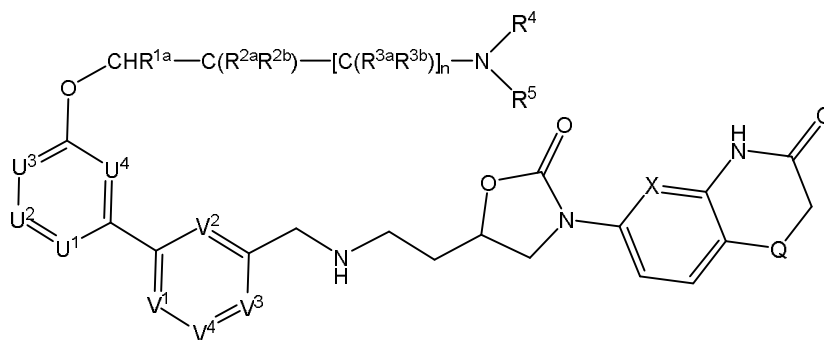
V<sup>1</sup> representa N o CH, V<sup>2</sup> representa N o CH, V<sup>3</sup> representa N o CH y V<sup>4</sup> representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;

X representa CH o N;

Q representa O o S;

y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I<sub>A</sub>.

3) Una tercera realización de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I<sub>B</sub>

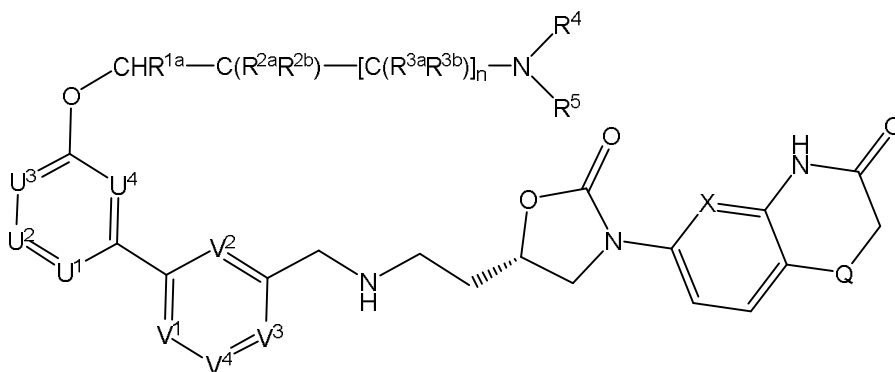


I<sub>B</sub>

en la que

- 5 R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan los últimos dos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, con lo cual R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> opcional y R<sup>3b</sup> opcional representan cada uno H, n representa 0 o 1, y dicho anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente contiene un sustituyente seleccionado de OCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>; o
- 10 R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los últimos dos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, con lo cual R<sup>1a</sup>, R<sup>3a</sup> opcional y R<sup>3b</sup> opcional representan cada uno H, R<sup>2b</sup> representa H, NH<sub>2</sub> u OH, y n representa 0, 1 o 2; R<sup>5</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (preferentemente, R<sup>5</sup> representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>));
- 15 U<sup>1</sup> representa N o CH, U<sup>2</sup> representa N, CH, C-Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C-CN, U<sup>3</sup> representa N o CH y U<sup>4</sup> representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;
- V<sup>1</sup> representa N o CH, V<sup>2</sup> representa N o CH, V<sup>3</sup> representa N o CH y V<sup>4</sup> representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;
- X representa CH o N;
- 20 Q representa O o S;
- y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I<sub>B</sub>.

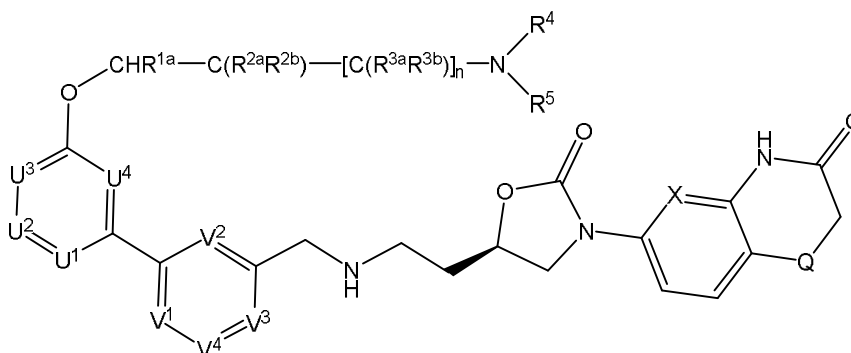
4) Una cuarta realización de la invención se refiere a los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>, de acuerdo con las realizaciones 1) a 3) que también son compuestos de la fórmula I<sub>E1</sub>



I<sub>E1</sub>

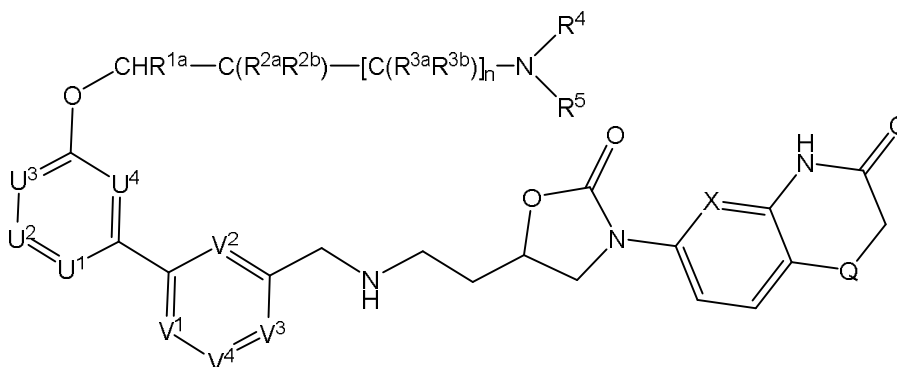
25 en la que la configuración absoluta del carbono asimétrico del anillo oxazolidinona es como se representa en la fórmula I<sub>E1</sub> [es decir, la configuración absoluta del carbono asimétrico del anillo oxazolidinona es (S)].

5) Una quinta realización de la invención se refiere a los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>, de acuerdo con las realizaciones 1) a 3) que también son compuestos de la fórmula I<sub>E2</sub>

I<sub>E2</sub>

en la que la configuración absoluta del carbono asimétrico del anillo de oxazolidinona es como se representa en la fórmula I<sub>E2</sub> [es decir, la configuración absoluta del carbono asimétrico del anillo oxazolidinona es (*R*)].

- 5) 6) En particular, la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> de acuerdo con las realizaciones 1) a 5) que son además compuestos de la fórmula I<sub>S</sub>

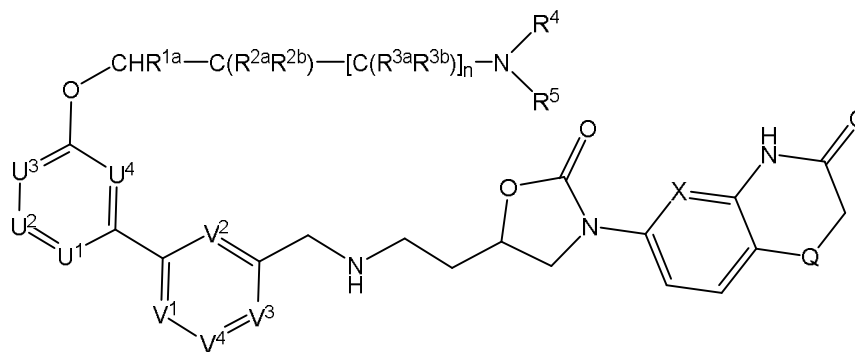
I<sub>S</sub>

en la que

- 10 R<sup>1a</sup> representa H o CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H;  
 R<sup>4</sup> representa H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
 R<sup>5</sup> representa H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
 15 n representa 0, 1, 2 o 3; o  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo ciclopropilo; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un grupo 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo;  
 20 o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta y el adyacente CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> o CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> juntos forman un grupo amidina; o  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, junto con el átomo de carbono que los porta y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos átomos, forman un anillo ciclopentilo; o  
 25 R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y el átomo de carbono que conecta estos últimos dos átomos forman un anillo azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo, con lo cual R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan cada uno H, n representa 0, y dicho anillo azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente contiene un sustituyente OCH<sub>3</sub>; o  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y el átomo de carbono opcional que conecta estos últimos dos átomos forman un anillo azetidínilo, pirrolidinilo o morfolinilo, con lo cual R<sup>1a</sup>, R<sup>3a</sup>  
 30 opcional y R<sup>3b</sup> opcional representan cada uno H, R<sup>2b</sup> representa H, NH<sub>2</sub> u OH, y n representa 0 o 1;  
 U<sup>1</sup> representa N o CH, U<sup>2</sup> representa N, CH, C-OCH<sub>3</sub>, o C-CN, U<sup>3</sup> representa N o CH y U<sup>4</sup> representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;  
 V<sup>1</sup> representa CH, V<sup>2</sup> representa CH, V<sup>3</sup> representa N o CH y V<sup>4</sup> representa CH;  
 35 X representa CH o N;  
 Q representa O o S;

y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I<sub>S</sub>.

7) Aún más, la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I o I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> de acuerdo con las realizaciones 1), 2), 4), 5) y compuestos de la fórmula I<sub>S</sub> de acuerdo con la realización 6) que también son compuestos de la fórmula I<sub>SA</sub>



I<sub>SA</sub>

en la que

R<sup>1a</sup> representa H o CH<sub>3</sub>;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub>;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H;

R<sup>4</sup> representa H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> representa H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

n representa 0, 1, 2 o 3; o

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo ciclopropilo; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un grupo 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta y el adyacente CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> o CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> juntos forman un grupo amidina; o

R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, junto con el átomo de carbono que los porta y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos átomos, forman un anillo ciclopentilo; o

U<sup>1</sup> representa N o CH, U<sup>2</sup> representa N, CH, C-OCH<sub>3</sub>, o C-CN, U<sup>3</sup> representa N o CH y U<sup>4</sup> representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;

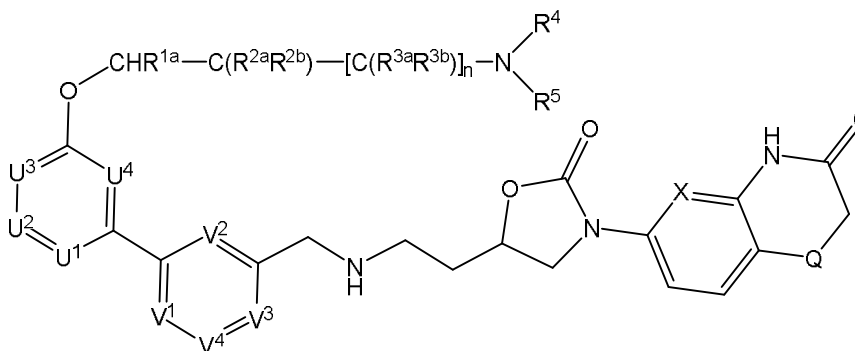
V<sup>1</sup> representa CH, V<sup>2</sup> representa CH, V<sup>3</sup> representa N o CH y V<sup>4</sup> representa CH;

X representa CH o N;

Q representa O o S;

y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I<sub>SA</sub>.

8) Además, la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I o I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> de acuerdo con las realizaciones 1), 3), 4), 5) y compuestos de la fórmula I<sub>S</sub> de acuerdo con la realización 6), que también son compuestos de la fórmula I<sub>SB</sub>



I<sub>SB</sub>

en la que

$R^{1a}$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y el átomo de carbono que conecta estos últimos dos átomos, forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo o piperidinilo, con lo cual  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  representan cada uno H, n representa 0, y dicho anillo azetidínico, pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente contiene un sustituyente  $OCH_3$ ; o

5  $R^{2a}$  y  $R^4$  junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y el átomo de carbono opcional que conecta estos últimos dos átomos forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo o morfolinilo, con lo cual  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$  opcional y  $R^{3b}$  opcional representan cada uno H,  $R^{2b}$  representa H,  $NH_2$  u OH, y n representa 0 o 1;

$R^5$  representa H o  $CH_3$ ;

10  $U^1$  representa N o CH,  $U^2$  representa N, CH, C- $OCH_3$ , o C-CN,  $U^3$  representa N o CH y  $U^4$  representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de  $U^1$ ,  $U^2$ ,  $U^3$  y  $U^4$  pueden representar N al mismo tiempo;

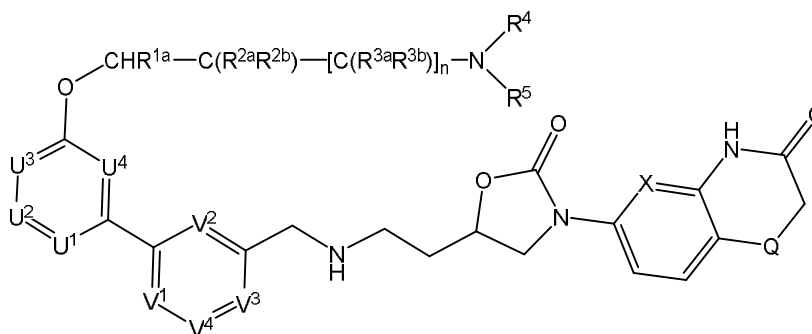
$V^1$  representa CH,  $V^2$  representa CH,  $V^3$  representa N o CH y  $V^4$  representa CH;

X representa CH o N;

Q representa O o S;

y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula  $I_{SB}$ .

15 9) En particular, la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I,  $I_A$  y  $I_B$ ,  $I_{E1}$  y  $I_{E2}$  de acuerdo con las realizaciones 1) a 5), y compuestos de las fórmulas  $I_S$ ,  $I_{SA}$  y  $I_{SB}$  de acuerdo con las realizaciones 6) a 8), que también son compuestos de la fórmula  $I_{PS}$



$I_{PS}$

20 en la que

$R^{1a}$  representa H;

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  de manera independiente entre sí representan H o  $CH_3$ ;

$R^4$  representa H;

$R^5$  representa H;

25 n representa 0; o

$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo pirrolidinilo; o

$R^{1a}$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y el átomo de carbono que conecta estos últimos dos átomos forman un anillo azetidínico o pirrolidinilo, con lo cual  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  representan cada uno H, y n representa 0; o

30  $R^{2a}$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y el átomo de carbono opcional que conecta estos últimos dos átomos, forman un anillo azetidínico o morfolinilo, con lo cual  $R^{1a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  opcional y  $R^{3b}$  opcional representan cada uno H, y n representa 0 o 1;

$U^1$  representa CH,  $U^2$  representa N, CH, C- $OCH_3$ ,  $U^3$  representa N o CH y  $U^4$  representa N o CH;

$V^1$  representa CH,  $V^2$  representa CH,  $V^3$  representa N o CH y  $V^4$  representa CH;

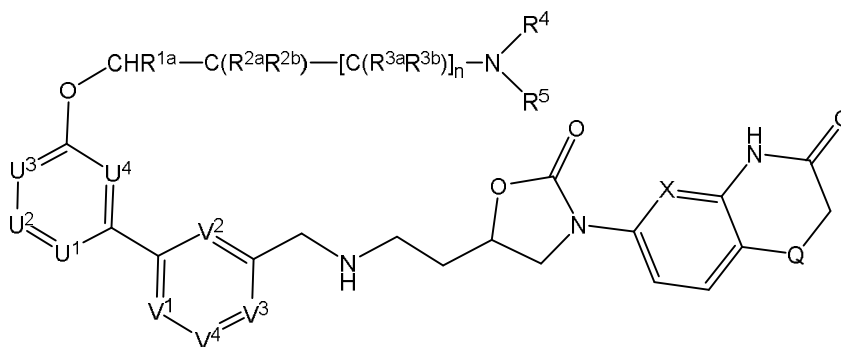
35 X representa CH o N;

Q representa O o S;

y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula  $I_{PS}$ .

10) Además, la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y  $I_A$ ,  $I_{E1}$  y  $I_{E2}$  de acuerdo con las realizaciones 1), 2), 4), 5), compuestos de las fórmulas  $I_S$  e  $I_{SA}$  de acuerdo con las realizaciones 6) y 7), y compuestos de la fórmula  $I_{PS}$  de acuerdo con la realización 9), que también son compuestos de la fórmula  $I_{PSA}$

40

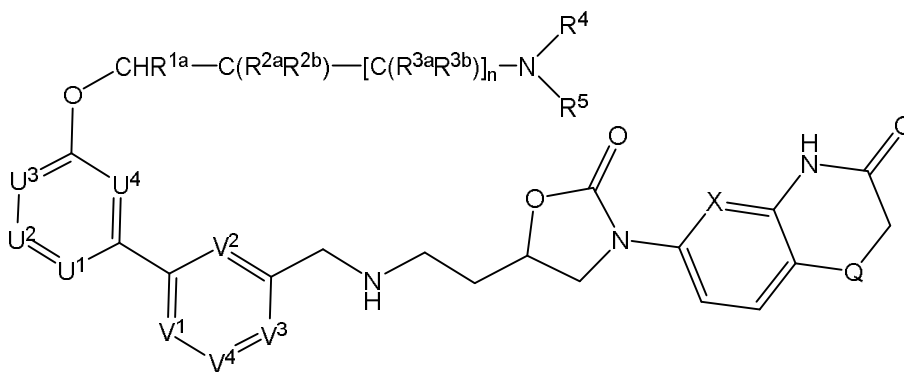


I<sub>PSA</sub>

en la que

- 5 R<sup>1a</sup> representa H;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>4</sup> representa H;  
 R<sup>5</sup> representa H;  
 n representa 0; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo pirrolidinilo;  
 10 U<sup>1</sup> representa CH, U<sup>2</sup> representa N, CH, C-OCH<sub>3</sub>, U<sup>3</sup> representa N o CH y U<sup>4</sup> representa N o CH;  
 V<sup>1</sup> representa CH, V<sup>2</sup> representa CH, V<sup>3</sup> representa N o CH y V<sup>4</sup> representa CH;  
 X representa CH o N;  
 Q representa O o S;  
 y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I<sub>PSA</sub>.

- 15 11) Además, la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> de acuerdo con las realizaciones 1), 3), 4), 5), compuestos de las fórmulas I<sub>S</sub> y I<sub>SB</sub> de acuerdo con las realizaciones 6) y 8), y compuestos de la fórmula I<sub>PS</sub> de acuerdo con la realización 9), que son además compuestos de la fórmula I<sub>PSB</sub>



I<sub>PSB</sub>

20 en la que:

- R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y el átomo de carbono que conecta estos últimos dos átomos, forman un anillo azetidino o pirrolidinilo, con lo cual R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan cada uno H, y n representa 0; o  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conecta estos últimos dos átomos, forman un anillo azetidino o morfolinilo, con lo cual R<sup>1a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> opcional y R<sup>3b</sup> opcional representan cada uno H, y n representa 0 o 1;  
 25 R<sup>5</sup> representa H;  
 U<sup>1</sup> representa CH, U<sup>2</sup> representa N, CH, C-OCH<sub>3</sub>, U<sup>3</sup> representa N o CH y U<sup>4</sup> representa N o CH;  
 V<sup>1</sup> representa CH, V<sup>2</sup> representa CH, V<sup>3</sup> representa N o CH y V<sup>4</sup> representa CH;  
 30 X representa CH o N;  
 Q representa O o S;  
 y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I<sub>PSB</sub>.

- 12) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1), 2), 4) y 5) serán tal que

$R^{1a}$  representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^4$  representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^5$  representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y  
n representa 0, 1, 2 o 3.

13) De acuerdo con una subrealización de la realización 12), los compuestos de la fórmula I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 12) serán tal que

$R^{1a}$  representa H o CH<sub>3</sub>;  
 $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub>;  
 $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub>;  
 $R^4$  representa H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
 $R^5$  representa H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y  
n representa 0, 1, 2 o 3.

14) De acuerdo con una subrealización de la realización 13), los compuestos de la fórmula I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 13) serán tal que

$R^{1a}$  representa H o CH<sub>3</sub>;  
 $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub>;  
 $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  de manera independiente entre sí representan H;  
 $R^4$  representa H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
 $R^5$  representa H o CH<sub>3</sub>; y  
n representa 0, 1, 2 o 3.

15) De acuerdo con una subrealización de la realización 14), los compuestos de la fórmula I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 14) serán tal que

$R^{1a}$  representa H;  
 $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub>;  
 $R^4$  representa H o CH<sub>3</sub>, y preferentemente, H;  
 $R^5$  representa H o CH<sub>3</sub>, y preferentemente, H; y  
n representa 0.

16) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1), 2), 4) y 5) serán tal que

$R^{1a}$  representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros (preferentemente un anillo ciclopropilo);  
 $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^4$  representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^5$  representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y  
n representa 0, 1, 2 o 3.

17) De acuerdo con una subrealización de la realización 16), los compuestos de la fórmula I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 16) serán tal que

$R^{1a}$  representa H;  
 $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros (preferentemente un anillo ciclopropilo);  
 $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  de manera independiente entre sí representan H;  
 $R^4$  representa H o CH<sub>3</sub>;  
 $R^5$  representa H o CH<sub>3</sub>; y  
n representa 0, 1, 2 o 3 (preferentemente, n es 0).

18) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1), 2), 4) y 5) serán tal que

$R^{1a}$  representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; y  
n representa 0, 1, 2 o 3.

19) De acuerdo con una subrealización de la realización 18), los compuestos de la fórmula I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 18) serán tal que

R<sup>1a</sup> representa H o CH<sub>3</sub>;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub>;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; y n representa 0, 1, 2 o 3.

20) De acuerdo con una subrealización de la realización 19), los compuestos de la fórmula I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 19) serán tal que

R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o morfolínico (preferentemente pirrolidínico); y

n representa 0, 1, 2 o 3 (preferentemente n representa 0).

21) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1), 2), 4) y 5) serán tal que

R<sup>1a</sup> representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 8 miembros, anillo heterocicloalquilo bicíclico que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y

n representa 0, 1, 2 o 3.

22) De acuerdo con una subrealización de la realización 21), los compuestos de la fórmula I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 21) serán tal que

R<sup>1a</sup> representa H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H);

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H);

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un grupo 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo; y n representa 0, 1, 2 o 3 (preferentemente n representa 0).

23) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1), 2), 4) y 5) serán tal que

R<sup>1a</sup> representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta y el adyacente CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> o CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> juntos forman un grupo amidina; y

n representa 0, 1, 2 o 3.

24) De acuerdo con una subrealización de la realización 23), los compuestos de la fórmula I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 23) serán tal que

R<sup>1a</sup> representa H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H);

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H);

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta y el adyacente CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> o CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> juntos forman un grupo amidina; y

n representa 0, 1, 2 o 3 (preferentemente n representa 0).

25) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1), 2), 4) y 5) serán tal que

R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, junto con los átomos de carbono que los portan y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos átomos, forman un anillo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo (preferentemente, un anillo ciclopentilo);

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H;

R<sup>4</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y

n representa 1.

26) De acuerdo con una subrealización de la realización 25), los compuestos de la fórmula I, I<sub>A</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 25) serán tal que

R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, junto con los átomos de carbono que los portan y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos átomos, forman un anillo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo (preferentemente un anillo ciclopentilo);

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H;



R<sup>4</sup> representa H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H);  
 R<sup>5</sup> representa H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H); y  
 n representa 1.

5 27) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1), 3), 4) y 5) serán tal que  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan los últimos dos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene un sustituyente seleccionado de OCH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan cada uno H;  
 10 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H;  
 R<sup>5</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y  
 n representa 0 o 1.

15 28) De acuerdo con una subrealización de la realización 27), los compuestos de la fórmula I, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 27) serán tal que  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan los últimos dos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y el anillo opcionalmente contiene un sustituyente seleccionado de OCH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan cada uno H;  
 20 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H;  
 R<sup>5</sup> representa H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H); y  
 n representa 0 o 1.

25 29) De acuerdo con una subrealización de la realización 28), los compuestos de la fórmula I, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 28) serán tal que  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan los últimos dos átomos, forman un anillo azetínico, pirrolidinilo o piperidinilo, y dicho anillo azetínico, pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente contiene un sustituyente seleccionado de OCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub> (preferentemente OCH<sub>3</sub>);  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan cada uno H;  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H;  
 30 R<sup>5</sup> representa H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H); y  
 n representa 0 o 1.

35 30) De acuerdo con una subrealización de la realización 29), los compuestos de la fórmula I, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 29) serán tal que  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan los últimos dos átomos forman un anillo azetínico o pirrolidinilo;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representan cada uno H;  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H;  
 R<sup>5</sup> representa H; y  
 n representa 0 o 1.

40 31) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1), 3), 4) y 5) serán tal que  
 R<sup>1a</sup> representa H;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los últimos dos átomos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;  
 45 R<sup>2b</sup> representa H, NH<sub>2</sub> u OH;  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H;  
 R<sup>5</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y  
 n representa 0, 1 o 2.

50 32) De acuerdo con una subrealización de la realización 31), los compuestos de la fórmula I, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 31) serán tal que  
 R<sup>1a</sup> representa H;  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los últimos dos átomos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;  
 55 R<sup>2b</sup> representa H, NH<sub>2</sub> u OH;  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan H;  
 R<sup>5</sup> representa H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H); y  
 n representa 0, 1 o 2 (preferentemente 0 o 1).

60 33) De acuerdo con una subrealización de la realización 32), los compuestos de la fórmula I, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 32) serán tal que

R<sup>1a</sup> representa H;

R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los últimos dos átomos forman un anillo azetidínico, pirrolidínico o morfolínico;

R<sup>2b</sup> representa H, NH<sub>2</sub> u OH;

5 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan H;

R<sup>5</sup> representa H o CH<sub>3</sub> (preferentemente H); y

n representa 0, 1 o 2 (preferentemente 0 o 1).

34) De acuerdo con una subrealización de la realización 33), los compuestos de la fórmula I, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 33) serán tal que

10 R<sup>1a</sup> representa H;

R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los últimos dos átomos forman un anillo azetidínico o morfolínico;

R<sup>2b</sup> representa H;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan H;

15 R<sup>5</sup> representa H; y

n representa 0 o 1.

35) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1) a 5) al igual que los compuestos de cualquiera de las realizaciones 13)-15), 17), 19)-22), 24), 26), 28)-30) y 32)-33) serán tal que

20 U<sup>1</sup> representa N o CH;

U<sup>2</sup> representa N, CH, C-Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C-CN;

U<sup>3</sup> representa N o CH; y

U<sup>4</sup> representa N o CH;

entendiéndose que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo.

36) De acuerdo con una subrealización de la realización 35), los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 35) serán tal que

25 U<sup>1</sup> representa N o CH;

U<sup>2</sup> representa N, CH, C-OCH<sub>3</sub> o C-CN;

U<sup>3</sup> representa N o CH; y

30 U<sup>4</sup> representa N o CH;

entendiéndose que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo.

37) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1) a 5) al igual que los compuestos de cualquiera de las realizaciones 13)-15), 17), 19)-22), 24), 26), 28)-30) y 32)-33) serán tal que

35 V<sup>1</sup> representa N o CH (preferentemente CH);

V<sup>2</sup> representa N o CH (preferentemente CH);

V<sup>3</sup> representa N o CH; y

V<sup>4</sup> representa N o CH (preferentemente CH);

entendiéndose que como máximo tres de V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo.

38) Preferentemente, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1) a 5) al igual que los compuestos de cualquiera de las realizaciones 13)-15), 17), 19)-22), 24), 26), 28)-30) y 32)-33) serán tal que los significados de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> son los siguientes:

❖ U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

❖ U<sup>2</sup> representa N; U<sup>1</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

45 ❖ U<sup>2</sup> representa C-OCH<sub>3</sub>; U<sup>1</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

❖ U<sup>3</sup> representa N; U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

❖ U<sup>4</sup> representa N; U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

❖ U<sup>2</sup> y U<sup>4</sup> representan cada uno N; U<sup>1</sup>, U<sup>3</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

❖ U<sup>4</sup> y V<sup>3</sup> representan cada uno N; U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH.

39) De acuerdo con una subrealización de la realización 38), los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 38) serán tal que

❖ U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

❖ U<sup>2</sup> representa C-OCH<sub>3</sub>; U<sup>1</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

55 ❖ U<sup>4</sup> representa N; U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

❖ U<sup>2</sup> y U<sup>4</sup> representan N; U<sup>1</sup>, U<sup>3</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH.

40) De acuerdo con una subrealización de la realización 39), los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub> y I<sub>E2</sub> como se definen en la realización 39) serán tal que

❖ U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o

❖ U<sup>4</sup> representa N; U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH.

41) De acuerdo con un aspecto de esta invención, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, y I<sub>E2</sub> como se definen en una de las realizaciones 1) a 5) al igual que los compuestos de cualquiera de las realizaciones 13)-15), 17), 19)-22), 24), 26), 28)-30) y 32)-33) serán tal que los significados de X y Q son los siguientes:

- 5
- ❖ X representa N y Q representa O (preferido); o
  - ❖ X representa N y Q representa S (preferido); o
  - ❖ X representa CH y Q representa O; o
  - ❖ X representa CH y Q representa S.

42) Se prefieren los siguientes compuestos de la fórmula I:

- 10 6-[(S)-5-(2-{{3'-(2-amino-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-dimetilamino-etoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
15 6-[(S)-5-(2-{{3'-(3-amino-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-metilamino-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'-(4-amino-butoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
20 6-[(S)-5-(2-{{3'-(2-amino-1-metil-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'-((1R,3R)-3-amino-ciclopentiloxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
25 6-[(S)-5-(2-{{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-2-oxo-5-(2-{{3-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-{{3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-piridazin-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
30 6-[(S)-5-(2-{{3-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-2-oxo-5-(2-{{3-[6-(2-piperidin-1-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
35 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{{3'-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-{{3'-(1-amino-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-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
40 6-[(S)-5-(2-{{6-(2-amino-etoxi)-[2,4]bipiridinil-2'-ilmetil}-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-{{3-[6-((R)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
45 6-[(S)-5-(2-{{3-[6-((S)-2-amino-propoxi)-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-[2-(2-amino-etoxi)-piridin-4-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-{{3'-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
50 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{{3'-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-2-oxo-5-(2-{{3'-(pirrolidin-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-{{3'-((S)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
55 6-[(S)-5-(2-{{3'-(azetidín-3-iloxi)-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-(azetidín-3-ilmetoxi)-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-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-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-[6-(1-morfolin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(1-morfolin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 5 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-(piperidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3'-(2-amino-etoxi)-5'-metoxi-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 10 6-[(*R*)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(5-amino-pentiloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona; o  
 15 (3*S*\*, 4*S*\*)-6-[(S)-5-(2-{3-[6-(4-metoxi-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-  
 pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona.

43) Son particularmente preferidos los siguientes compuestos de la fórmula I:

- 6-[(S)-5-(2-{3'-(2-amino-etoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-  
 ona;  
 20 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 25 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{[6-(2-amino-etoxi)-[2,4']bipiridinil-2'-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 30 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((*R*)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((*S*)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 35 6-[(S)-5-(2-{3-[2-(2-amino-etoxi)-piridin-4-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3'-(*S*)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3'-(pirrolidin-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-  
 3-ona;  
 40 6-[(S)-5-(2-{3'-(azetidín-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-  
 3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(azetidín-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 45 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((*S*)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 50 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(1-morfolin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3'-(2-amino-etoxi)-5'-metoxi-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona; o  
 6-[(*R*)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona.

44) Son más preferidos los siguientes compuestos de la fórmula I:

- 6-[(S)-5-(2-{3'-(2-amino-etoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-  
 ona;  
 55 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 60 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((*R*)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((*S*)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-  
*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3'-(pirrolidin-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-

3-ona;

6-[(S)-5-(2-{3-[6-(azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

6-[(S)-5-(2-{3-[6-(1-morfolín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

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

6-[(R)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona.

45) Son de mayor preferencia los siguientes compuestos de la fórmula I:

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

6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3'-(pirrolidín-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

6-[(S)-5-(2-{3-[6-(azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona; y

6-[(R)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona.

Los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> e I<sub>PSB</sub> de acuerdo con la invención, es decir, de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 45) anteriores, son adecuados para el uso como compuestos activos quimioterapéuticos en medicina humana y veterinaria, y como agentes para la conservación de 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 las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> e I<sub>PSB</sub> de acuerdo con la invención son en particular activos contra bacterias y organismos de tipo bacteriano. Por lo tanto, pueden ser en particular adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y la quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos, al igual que trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, anginas y mastoiditis relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, o *Peptostreptococcus* spp.; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionadas con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos Grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticus*; infecciones de las vías respiratorias relacionadas con la infección por *Legionella pneumophila*, *S. pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y los tejidos, que incluyen endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, que incluyen cepas resistentes a agentes antibacterianos conocidos, tales como, sin limitación, beta-lactámicos, vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; abscesos e infecciones no complicadas de la piel y los tejidos blandos, y fiebre puerperal relacionada con la infección por *S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos estreptocócicos C-F (estreptococos de colonias diminutas), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; infecciones no complicadas agudas de las vías urinarias relacionadas con la infección por *S. aureus* o especies estafilocócicas coagulasa-negativas; uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas por vía sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades de toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (envenenamiento de alimentos y síndrome de choque tóxico), o estreptococos Grupos A, B y C; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionada con la infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* o *Listeria* spp.

Los listados precedentes de infecciones y patógenos se deben interpretar meramente como ejemplos, y de ningún modo, como limitativos.

Los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> e I<sub>PSB</sub> de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar, por lo tanto, para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (especialmente, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus*, en especial, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana mediada por *Staphylococcus aureus* resistente a quinolona).

Por consiguiente, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> e I<sub>PSB</sub> de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 45), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en infecciones de las vías respiratorias, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y los tejidos

blandos (complicadas o no complicadas), neumonía (que incluye neumonía adquirida intrahospitalaria), bacteremia, endocarditis, infecciones intraabdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones de las vías urinarias, infecciones transmitidas por vía sexual, infecciones de cuerpos extraños, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones tóxicas, o infecciones oftalmológicas, y en especial, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada del grupo que consiste en infecciones de las vías respiratorias, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y los tejidos blandos (complicadas o no complicadas), neumonía (que incluye neumonía adquirida intrahospitalaria) y bacteremia.

Los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> y I<sub>PSB</sub> de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1) a 45), y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser adicionalmente útiles para la preparación de un medicamento, y son adecuados para el tratamiento de infecciones mediadas por bacterias Gram positivas (tales como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp. y *Propionibacterium acnes*), especialmente, por bacterias Gram positivas seleccionadas del grupo que consiste en *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis* y *Propionibacterium acnes*. En particular, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1) a 45), y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus* (en especial, bacterias *Staphylococcus aureus* resistentes a quinolona).

Los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> y I<sub>PSB</sub> de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 45), y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser adicionalmente útiles para la preparación de un medicamento, y son adecuados para el tratamiento de infecciones mediadas por bacterias Gram negativas (tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis* y *Bacteroides* spp.), especialmente, por bacterias Gram negativas seleccionadas del grupo que consiste en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *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 45), y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Klebsiella pneumoniae* (especialmente, bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos o resistentes a quinolona) y *Pseudomonas aeruginosa*.

Un aspecto de esta invención, por lo tanto, se refiere al uso de un compuesto de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> y I<sub>PSB</sub> de acuerdo con una de las modalidades 1) a 45), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (en particular, una de las infecciones previamente mencionadas mediadas por bacterias Gram negativas, o una de las infecciones previamente mencionadas mediadas por bacterias Gram positivas). Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> y I<sub>PSB</sub> de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 45), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (en particular, para la prevención o el tratamiento de una de las infecciones previamente mencionadas mediadas por bacterias Gram negativas, o de una de las infecciones previamente mencionadas mediadas por bacterias Gram positivas). Aun otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> y I<sub>PSB</sub> de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 45), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un medicamento. Aun un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> y I<sub>PSB</sub> de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 45), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.

Al igual que en humanos, las infecciones bacterianas además se pueden tratar usando compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> y I<sub>PSB</sub> (o sus sales farmacéuticamente aceptables) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

La presente invención además se refiere a sales farmacológicamente aceptables y a composiciones y formulaciones de los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> o I<sub>PSB</sub>.

Cualquier referencia a un compuesto de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> o I<sub>PSB</sub> en este texto se debe entender como la referencia, asimismo, a las sales (y en especial, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según lo apropiado y conveniente.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene por lo menos un compuesto de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> o I<sub>PSB</sub> (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el principio activo, y opcionalmente, portadores y/o diluyentes y/o coadyuvantes, y además, puede contener antibióticos conocidos adicionales.

Los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> o I<sub>PSB</sub> y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral o parenteral. La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de manera conocida por el experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins])

mediante la preparación de los compuestos descritos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, como una forma farmacéutica galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente, que comprende la administración, a dicho paciente, de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 45) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por consiguiente, 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 *Klebsiella pneumonia*, y en especial, por bacterias *Klebsiella pneumonia* multirresistentes o resistentes a quinolona y bacterias *Pseudomonas aeruginosa*) 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 45) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención adicionalmente proporciona 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*, en especial, por bacterias *Staphylococcus aureus* resistentes a 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 45) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 Además, los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>E1</sub>, I<sub>E2</sub>, I<sub>S</sub>, I<sub>SA</sub>, I<sub>SB</sub>, I<sub>PS</sub>, I<sub>PSA</sub> y I<sub>PSB</sub> de acuerdo con esta invención se pueden usar además con propósitos de limpieza, por ejemplo, con el objetivo de eliminar bacterias y microbios patógenos de instrumentos quirúrgicos, catéteres e implantes artificiales, o para hacer una habitación o un área aséptica. Para tales propósitos, los compuestos de la fórmula I podrían estar contenidos en una solución o en una formulación de pulverización.
- 15 Esta invención, por lo tanto, se refiere a los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> y I<sub>B</sub> como se definen en las realizaciones 1) a 3), o adicionalmente limitados en consideración de sus respectivas dependencias por las características de una cualquiera de las realizaciones 4) a 45), y a sus sales farmacéuticamente aceptables. Se refiere adicionalmente al uso de dichos compuestos como medicamentos, en especial, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana, en particular, 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 quinolona) o para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias Gram negativas (en particular, una infección bacteriana mediada por bacterias *Klebsiella pneumonia*, y en especial, por bacterias *Klebsiella pneumonia* multirresistentes o resistentes a quinolona y bacterias *Pseudomonas aeruginosa*), y en especial, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias resistentes a quinolona *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* o *Pseudomonas aeruginosa*. Las siguientes realizaciones que se refieren a los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> y I<sub>B</sub> de acuerdo con las realizaciones 1) a 3) son, por lo tanto, posibles y propuestas, y descritas en esta solicitud específicamente en forma individualizada:
- 20 1, 2+1, 3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+4, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4, 7+6+5+1, 7+6+5+2+1, 7+6+5+3+1, 8+1, 8+3+1, 8+4, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 8+6+1, 8+6+2+1, 8+6+3+1, 8+6+4, 8+6+5+1, 8+6+5+2+1, 8+6+5+3+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+3+1, 9+6+1, 9+6+2+1, 9+6+3+1, 9+6+4, 9+6+5+1, 9+6+5+2+1, 9+6+5+3+1, 9+7+1, 9+7+2+1, 9+7+4, 9+7+5+1, 9+7+5+2+1, 9+7+5+3+1, 9+7+6+1, 9+7+6+2+1, 9+7+6+3+1, 9+7+6+4, 9+7+6+5+1, 9+7+6+5+2+1, 9+7+6+5+3+1, 9+8+1, 9+8+3+1, 9+8+4, 9+8+5+1, 9+8+5+2+1, 9+8+5+3+1, 9+8+6+1, 9+8+6+2+1, 9+8+6+3+1, 9+8+6+4, 9+8+6+5+1, 9+8+6+5+2+1, 9+8+6+5+3+1, 10+1, 10+2+1, 10+4, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+4, 10+6+5+1, 10+6+5+2+1, 10+6+5+3+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 10+7+4, 10+7+5+1, 10+7+5+2+1, 10+7+5+3+1, 10+7+6+1, 10+7+6+2+1, 10+7+6+3+1, 10+7+6+4, 10+7+6+5+1, 10+7+6+5+2+1, 10+7+6+5+3+1, 10+9+1, 10+9+2+1, 10+9+3+1, 10+9+4, 10+9+5+1, 10+9+5+2+1, 10+9+5+3+1, 10+9+6+1, 10+9+6+2+1, 10+9+6+3+1, 10+9+6+4, 10+9+6+5+1, 10+9+6+5+2+1, 10+9+6+5+3+1, 10+9+7+1, 10+9+7+2+1, 10+9+7+4, 10+9+7+5+1, 10+9+7+5+2+1, 10+9+7+5+3+1, 10+9+7+6+1, 10+9+7+6+2+1, 10+9+7+6+3+1, 10+9+7+6+4, 10+9+7+6+5+1, 10+9+7+6+5+2+1, 10+9+7+6+5+3+1, 10+9+8+1, 10+9+8+3+1, 10+9+8+4, 10+9+8+5+1, 10+9+8+5+2+1, 10+9+8+5+3+1, 10+9+8+6+1, 10+9+8+6+2+1, 10+9+8+6+3+1, 10+9+8+6+4, 10+9+8+6+5+1, 10+9+8+6+5+2+1, 10+9+8+6+5+3+1, 11+1, 11+3+1, 11+4, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+3+1, 11+6+1, 11+6+2+1, 11+6+3+1, 11+6+4, 11+6+5+1, 11+6+5+2+1, 11+6+5+3+1, 11+8+1, 11+8+3+1, 11+8+4, 11+8+5+1, 11+8+5+2+1, 11+8+5+3+1, 11+8+6+1, 11+8+6+2+1, 11+8+6+3+1, 11+8+6+4, 11+8+6+5+1, 11+8+6+5+2+1, 11+8+6+5+3+1, 11+9+1, 11+9+2+1, 11+9+3+1, 11+9+4, 11+9+5+1, 11+9+5+2+1, 11+9+5+3+1, 11+9+6+1, 11+9+6+2+1, 11+9+6+3+1, 11+9+6+4, 11+9+6+5+1, 11+9+6+5+2+1, 11+9+6+5+3+1, 11+9+7+1, 11+9+7+2+1, 11+9+7+4, 11+9+7+5+1, 11+9+7+5+2+1, 11+9+7+5+3+1, 11+9+7+6+1, 11+9+7+6+2+1, 11+9+7+6+3+1, 11+9+7+6+4, 11+9+7+6+5+1, 11+9+7+6+5+2+1, 11+9+7+6+5+3+1, 11+9+8+1, 11+9+8+3+1, 11+9+8+4, 11+9+8+5+1, 11+9+8+5+2+1, 11+9+8+5+3+1, 11+9+8+6+1, 11+9+8+6+2+1, 11+9+8+6+3+1, 11+9+8+6+4, 11+9+8+6+5+1, 11+9+8+6+5+2+1, 11+9+8+6+5+3+1, 12+1, 12+2+1, 12+4, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+3+1, 13+1, 13+2+1, 13+4, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1, 14+1, 14+2+1, 14+4, 14+5+1, 14+5+2+1, 14+5+3+1, 15+1, 15+2+1, 15+4, 15+5+1, 15+5+2+1, 15+5+3+1, 16+1, 16+2+1, 16+4, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+5+3+1, 17+1, 17+2+1, 17+4, 17+5+1, 17+5+2+1, 17+5+3+1, 18+1, 18+2+1, 18+4, 18+5+1, 18+5+2+1, 18+5+3+1, 19+1, 19+2+1, 19+4, 19+5+1, 19+5+2+1, 19+5+3+1, 20+1, 20+2+1, 20+4, 20+5+1, 20+5+2+1, 20+5+3+1, 21+1, 21+2+1, 21+4, 21+5+1, 21+5+2+1, 21+5+3+1, 22+1, 22+2+1, 22+4, 22+5+1, 22+5+2+1, 22+5+3+1, 23+1, 23+2+1, 23+4, 23+5+1,
- 65

# ES 2 702 214 T3

23+5+2+1, 23+5+3+1, 24+1, 24+2+1, 24+4, 24+5+1, 24+5+2+1, 24+5+3+1, 25+1, 25+2+1, 25+4, 25+5+1,  
 25+5+2+1, 25+5+3+1, 26+1, 26+2+1, 26+4, 26+5+1, 26+5+2+1, 26+5+3+1, 27+1, 27+3+1, 27+4, 27+5+1,  
 27+5+2+1, 27+5+3+1, 28+1, 28+3+1, 28+4, 28+5+1, 28+5+2+1, 28+5+3+1, 29+1, 29+3+1, 29+4, 29+5+1,  
 29+5+2+1, 29+5+3+1, 30+1, 30+3+1, 30+4, 30+5+1, 30+5+2+1, 30+5+3+1, 31+1, 31+3+1, 31+4, 31+5+1,  
 5 31+5+2+1, 31+5+3+1, 32+1, 32+3+1, 32+4, 32+5+1, 32+5+2+1, 32+5+3+1, 33+1, 33+3+1, 33+4, 33+5+1,  
 33+5+2+1, 33+5+3+1, 34+1, 34+3+1, 34+4, 34+5+1, 34+5+2+1, 34+5+3+1, 35+13+1, 35+13+2+1, 35+13+4,  
 35+13+5+1, 35+13+5+2+1, 35+13+5+3+1, 35+14+1, 35+14+2+1, 35+14+4, 35+14+5+1, 35+14+5+2+1,  
 35+14+5+3+1, 35+15+1, 35+15+2+1, 35+15+4, 35+15+5+1, 35+15+5+2+1, 35+15+5+3+1, 35+17+1, 35+17+2+1,  
 35+17+4, 35+17+5+1, 35+17+5+2+1, 35+17+5+3+1, 35+19+1, 35+19+2+1, 35+19+4, 35+19+5+1, 35+19+5+2+1,  
 10 35+19+5+3+1, 35+20+1, 35+20+2+1, 35+20+4, 35+20+5+1, 35+20+5+2+1, 35+20+5+3+1, 35+21+1, 35+21+2+1,  
 35+21+4, 35+21+5+1, 35+21+5+2+1, 35+21+5+3+1, 35+22+1, 35+22+2+1, 35+22+4, 35+22+5+1, 35+22+5+2+1,  
 35+22+5+3+1, 35+24+1, 35+24+2+1, 35+24+4, 35+24+5+1, 35+24+5+2+1, 35+24+5+3+1, 35+26+1, 35+26+2+1,  
 35+26+4, 35+26+5+1, 35+26+5+2+1, 35+26+5+3+1, 35+28+1, 35+28+3+1, 35+28+4, 35+28+5+1, 35+28+5+2+1,  
 35+28+5+3+1, 35+29+1, 35+29+3+1, 35+29+4, 35+29+5+1, 35+29+5+2+1, 35+29+5+3+1, 35+30+1, 35+30+3+1,  
 15 35+30+4, 35+30+5+1, 35+30+5+2+1, 35+30+5+3+1, 35+32+1, 35+32+3+1, 35+32+4, 35+32+5+1, 35+32+5+2+1,  
 35+32+5+3+1, 35+33+1, 35+33+3+1, 35+33+4, 35+33+5+1, 35+33+5+2+1, 35+33+5+3+1, 36+35+13+1,  
 36+35+13+2+1, 36+35+13+4, 36+35+13+5+1, 36+35+13+5+2+1, 36+35+13+5+3+1, 36+35+14+1, 36+35+14+2+1,  
 36+35+14+4, 36+35+14+5+1, 36+35+14+5+2+1, 36+35+14+5+3+1, 36+35+15+1, 36+35+15+2+1, 36+35+15+4,  
 36+35+15+5+1, 36+35+15+5+2+1, 36+35+15+5+3+1, 36+35+17+1, 36+35+17+2+1, 36+35+17+4, 36+35+17+5+1,  
 20 36+35+17+5+2+1, 36+35+17+5+3+1, 36+35+19+1, 36+35+19+2+1, 36+35+19+4, 36+35+19+5+1,  
 36+35+19+5+2+1, 36+35+19+5+3+1, 36+35+20+1, 36+35+20+2+1, 36+35+20+4, 36+35+20+5+1,  
 36+35+20+5+2+1, 36+35+20+5+3+1, 36+35+21+1, 36+35+21+2+1, 36+35+21+4, 36+35+21+5+1,  
 36+35+21+5+2+1, 36+35+21+5+3+1, 36+35+22+1, 36+35+22+2+1, 36+35+22+4, 36+35+22+5+1,  
 36+35+22+5+2+1, 36+35+22+5+3+1, 36+35+24+1, 36+35+24+2+1, 36+35+24+4, 36+35+24+5+1,  
 25 36+35+24+5+2+1, 36+35+24+5+3+1, 36+35+26+1, 36+35+26+2+1, 36+35+26+4, 36+35+26+5+1,  
 36+35+26+5+2+1, 36+35+26+5+3+1, 36+35+28+1, 36+35+28+3+1, 36+35+28+4, 36+35+28+5+1,  
 36+35+28+5+2+1, 36+35+28+5+3+1, 36+35+29+1, 36+35+29+3+1, 36+35+29+4, 36+35+29+5+1,  
 36+35+29+5+2+1, 36+35+29+5+3+1, 36+35+30+1, 36+35+30+3+1, 36+35+30+4, 36+35+30+5+1,  
 36+35+30+5+2+1, 36+35+30+5+3+1, 36+35+32+1, 36+35+32+3+1, 36+35+32+4, 36+35+32+5+1,  
 30 36+35+32+5+2+1, 36+35+32+5+3+1, 36+35+33+1, 36+35+33+3+1, 36+35+33+4, 36+35+33+5+1,  
 36+35+33+5+2+1, 36+35+33+5+3+1, 37+13+1, 37+13+2+1, 37+13+4, 37+13+5+1, 37+13+5+2+1, 37+13+5+3+1,  
 37+14+1, 37+14+2+1, 37+14+4, 37+14+5+1, 37+14+5+2+1, 37+14+5+3+1, 37+15+1, 37+15+2+1, 37+15+4,  
 37+15+5+1, 37+15+5+2+1, 37+15+5+3+1, 37+17+1, 37+17+2+1, 37+17+4, 37+17+5+1, 37+17+5+2+1,  
 37+17+5+3+1, 37+19+1, 37+19+2+1, 37+19+4, 37+19+5+1, 37+19+5+2+1, 37+19+5+3+1, 37+20+1, 37+20+2+1,  
 35 37+20+4, 37+20+5+1, 37+20+5+2+1, 37+20+5+3+1, 37+21+1, 37+21+2+1, 37+21+4, 37+21+5+1, 37+21+5+2+1,  
 37+21+5+3+1, 37+22+1, 37+22+2+1, 37+22+4, 37+22+5+1, 37+22+5+2+1, 37+22+5+3+1, 37+24+1, 37+24+2+1,  
 37+24+4, 37+24+5+1, 37+24+5+2+1, 37+24+5+3+1, 37+26+1, 37+26+2+1, 37+26+4, 37+26+5+1, 37+26+5+2+1,  
 37+26+5+3+1, 37+28+1, 37+28+3+1, 37+28+4, 37+28+5+1, 37+28+5+2+1, 37+28+5+3+1, 37+29+1, 37+29+3+1,  
 37+29+4, 37+29+5+1, 37+29+5+2+1, 37+29+5+3+1, 37+30+1, 37+30+3+1, 37+30+4, 37+30+5+1, 37+30+5+2+1,  
 40 37+30+5+3+1, 37+32+1, 37+32+3+1, 37+32+4, 37+32+5+1, 37+32+5+2+1, 37+32+5+3+1, 37+33+1, 37+33+3+1,  
 37+33+4, 37+33+5+1, 37+33+5+2+1, 37+33+5+3+1, 38+13+1, 38+13+2+1, 38+13+4, 38+13+5+1, 38+13+5+2+1,  
 38+13+5+3+1, 38+14+1, 38+14+2+1, 38+14+4, 38+14+5+1, 38+14+5+2+1, 38+14+5+3+1, 38+15+1, 38+15+2+1,  
 38+15+4, 38+15+5+1, 38+15+5+2+1, 38+15+5+3+1, 38+17+1, 38+17+2+1, 38+17+4, 38+17+5+1, 38+17+5+2+1,  
 38+17+5+3+1, 38+19+1, 38+19+2+1, 38+19+4, 38+19+5+1, 38+19+5+2+1, 38+19+5+3+1, 38+20+1, 38+20+2+1,  
 45 38+20+4, 38+20+5+1, 38+20+5+2+1, 38+20+5+3+1, 38+21+1, 38+21+2+1, 38+21+4, 38+21+5+1, 38+21+5+2+1,  
 38+21+5+3+1, 38+22+1, 38+22+2+1, 38+22+4, 38+22+5+1, 38+22+5+2+1, 38+22+5+3+1, 38+24+1, 38+24+2+1,  
 38+24+4, 38+24+5+1, 38+24+5+2+1, 38+24+5+3+1, 38+26+1, 38+26+2+1, 38+26+4, 38+26+5+1, 38+26+5+2+1,  
 38+26+5+3+1, 38+28+1, 38+28+3+1, 38+28+4, 38+28+5+1, 38+28+5+2+1, 38+28+5+3+1, 38+29+1, 38+29+3+1,  
 38+29+4, 38+29+5+1, 38+29+5+2+1, 38+29+5+3+1, 38+30+1, 38+30+3+1, 38+30+4, 38+30+5+1, 38+30+5+2+1,  
 50 38+30+5+3+1, 38+32+1, 38+32+3+1, 38+32+4, 38+32+5+1, 38+32+5+2+1, 38+32+5+3+1, 38+33+1, 38+33+3+1,  
 38+33+4, 38+33+5+1, 38+33+5+2+1, 38+33+5+3+1, 39+38+13+1, 39+38+13+2+1, 39+38+13+4, 39+38+13+5+1,  
 39+38+13+5+2+1, 39+38+13+5+3+1, 39+38+14+1, 39+38+14+2+1, 39+38+14+4, 39+38+14+5+1,  
 39+38+14+5+2+1, 39+38+14+5+3+1, 39+38+15+1, 39+38+15+2+1, 39+38+15+4, 39+38+15+5+1,  
 39+38+15+5+2+1, 39+38+15+5+3+1, 39+38+17+1, 39+38+17+2+1, 39+38+17+4, 39+38+17+5+1,  
 55 39+38+17+5+2+1, 39+38+17+5+3+1, 39+38+19+1, 39+38+19+2+1, 39+38+19+4, 39+38+19+5+1,  
 39+38+19+5+2+1, 39+38+19+5+3+1, 39+38+20+1, 39+38+20+2+1, 39+38+20+4, 39+38+20+5+1,  
 39+38+20+5+2+1, 39+38+20+5+3+1, 39+38+21+1, 39+38+21+2+1, 39+38+21+4, 39+38+21+5+1,  
 39+38+21+5+2+1, 39+38+21+5+3+1, 39+38+22+1, 39+38+22+2+1, 39+38+22+4, 39+38+22+5+1,  
 39+38+22+5+2+1, 39+38+22+5+3+1, 39+38+24+1, 39+38+24+2+1, 39+38+24+4, 39+38+24+5+1,  
 60 39+38+24+5+2+1, 39+38+24+5+3+1, 39+38+26+1, 39+38+26+2+1, 39+38+26+4, 39+38+26+5+1,  
 39+38+26+5+2+1, 39+38+26+5+3+1, 39+38+28+1, 39+38+28+3+1, 39+38+28+4, 39+38+28+5+1,  
 39+38+28+5+2+1, 39+38+28+5+3+1, 39+38+29+1, 39+38+29+3+1, 39+38+29+4, 39+38+29+5+1,  
 39+38+29+5+2+1, 39+38+29+5+3+1, 39+38+30+1, 39+38+30+3+1, 39+38+30+4, 39+38+30+5+1,  
 39+38+30+5+2+1, 39+38+30+5+3+1, 39+38+32+1, 39+38+32+3+1, 39+38+32+4, 39+38+32+5+1,  
 65 39+38+32+5+2+1, 39+38+32+5+3+1, 39+38+33+1, 39+38+33+3+1, 39+38+33+4, 39+38+33+5+1,  
 39+38+33+5+2+1, 39+38+33+5+3+1, 40+39+38+13+1, 40+39+38+13+2+1, 40+39+38+13+4, 40+39+38+13+5+1,



- 5 40+39+38+13+5+2+1, 40+39+38+13+5+3+1, 40+39+38+14+1, 40+39+38+14+2+1, 40+39+38+14+4,  
 40+39+38+14+5+1, 40+39+38+14+5+2+1, 40+39+38+14+5+3+1, 40+39+38+15+1, 40+39+38+15+2+1,  
 40+39+38+15+4, 40+39+38+15+5+1, 40+39+38+15+5+2+1, 40+39+38+15+5+3+1, 40+39+38+17+1,  
 40+39+38+17+2+1, 40+39+38+17+4, 40+39+38+17+5+1, 40+39+38+17+5+2+1, 40+39+38+17+5+3+1,  
 40+39+38+19+1, 40+39+38+19+2+1, 40+39+38+19+4, 40+39+38+19+5+1, 40+39+38+19+5+2+1,  
 40+39+38+19+5+3+1, 40+39+38+20+1, 40+39+38+20+2+1, 40+39+38+20+4, 40+39+38+20+5+1,  
 40+39+38+20+5+2+1, 40+39+38+20+5+3+1, 40+39+38+21+1, 40+39+38+21+2+1, 40+39+38+21+4,  
 40+39+38+21+5+1, 40+39+38+21+5+2+1, 40+39+38+21+5+3+1, 40+39+38+22+1, 40+39+38+22+2+1,  
 40+39+38+22+4, 40+39+38+22+5+1, 40+39+38+22+5+2+1, 40+39+38+22+5+3+1, 40+39+38+24+1,  
 10 40+39+38+24+2+1, 40+39+38+24+4, 40+39+38+24+5+1, 40+39+38+24+5+2+1, 40+39+38+24+5+3+1,  
 40+39+38+26+1, 40+39+38+26+2+1, 40+39+38+26+4, 40+39+38+26+5+1, 40+39+38+26+5+2+1,  
 40+39+38+26+5+3+1, 40+39+38+28+1, 40+39+38+28+3+1, 40+39+38+28+4, 40+39+38+28+5+1,  
 40+39+38+28+5+2+1, 40+39+38+28+5+3+1, 40+39+38+29+1, 40+39+38+29+3+1, 40+39+38+29+4,  
 40+39+38+29+5+1, 40+39+38+29+5+2+1, 40+39+38+29+5+3+1, 40+39+38+30+1, 40+39+38+30+2+1,  
 15 40+39+38+30+4, 40+39+38+30+5+1, 40+39+38+30+5+2+1, 40+39+38+30+5+3+1, 40+39+38+32+1,  
 40+39+38+32+3+1, 40+39+38+32+4, 40+39+38+32+5+1, 40+39+38+32+5+2+1, 40+39+38+32+5+3+1,  
 40+39+38+33+1, 40+39+38+33+3+1, 40+39+38+33+4, 40+39+38+33+5+1, 40+39+38+33+5+2+1,  
 40+39+38+33+5+3+1, 41+13+1, 41+13+2+1, 41+13+4, 41+13+5+1, 41+13+5+2+1, 41+13+5+3+1, 41+14+1,  
 41+14+2+1, 41+14+4, 41+14+5+1, 41+14+5+2+1, 41+14+5+3+1, 41+15+1, 41+15+2+1, 41+15+4, 41+15+5+1,  
 20 41+15+5+2+1, 41+15+5+3+1, 41+17+1, 41+17+2+1, 41+17+4, 41+17+5+1, 41+17+5+2+1, 41+17+5+3+1, 41+19+1,  
 41+19+2+1, 41+19+4, 41+19+5+1, 41+19+5+2+1, 41+19+5+3+1, 41+20+1, 41+20+2+1, 41+20+4, 41+20+5+1,  
 41+20+5+2+1, 41+20+5+3+1, 41+21+1, 41+21+2+1, 41+21+4, 41+21+5+1, 41+21+5+2+1, 41+21+5+3+1, 41+22+1,  
 41+22+2+1, 41+22+4, 41+22+5+1, 41+22+5+2+1, 41+22+5+3+1, 41+24+1, 41+24+2+1, 41+24+4, 41+24+5+1,  
 41+24+5+2+1, 41+24+5+3+1, 41+26+1, 41+26+2+1, 41+26+4, 41+26+5+1, 41+26+5+2+1, 41+26+5+3+1, 41+28+1,  
 25 41+28+3+1, 41+28+4, 41+28+5+1, 41+28+5+2+1, 41+28+5+3+1, 41+29+1, 41+29+3+1, 41+29+4, 41+29+5+1,  
 41+29+5+2+1, 41+29+5+3+1, 41+30+1, 41+30+3+1, 41+30+4, 41+30+5+1, 41+30+5+2+1, 41+30+5+3+1, 41+32+1,  
 41+32+3+1, 41+32+4, 41+32+5+1, 41+32+5+2+1, 41+32+5+3+1, 41+33+1, 41+33+3+1, 41+33+4, 41+33+5+1,  
 41+33+5+2+1, 41+33+5+3+1, 42, 43, 44 y 45.

30 En el listado anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente, mientras que “+” indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas son separadas por comas. En otras palabras, “8+5+1” por ejemplo se refiere a la realización 8) que depende de la realización 5), que depende de la realización 1), es decir, la realización “8+5+1” corresponde a la realización 1) adicionalmente limitada por los rasgos de las realizaciones 5) y 8). De igual modo, “9+5+3+1” se refiere a la realización 9) que depende, *mutatis mutandis*, de las realizaciones 5) y 3), que dependen de la realización 1), es decir, la realización “9+5+3+1” corresponde a la realización 1) adicionalmente limitada por los rasgos de la realización 3), adicionalmente limitada por los rasgos de las realizaciones 5) y 9).

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

#### Preparación de los compuestos de la fórmula I

#### 40 Abreviaturas.

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

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
Alloc	aliloxicarbonilo
45 ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bs	4-bromobencenosulfonilo (brosilato)
BuLi	<i>n</i> -butil litio
Cbz	benciloxicarbonilo
50 CC	cromatografía de columna sobre gel de sílice
Cipro	ciprofloxacina
Cy	ciclohexilo
d	día(s)
DAD	detección de serie de diodo
55 dba	dibencilideno acetona
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEAD	dietil azodicarboxilato
DIAD	diisopropilo azodicarboxilato
60 DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforil azida
	EA	acetato de etilo
	ELSD	detector de diseminación de luz evaporativa
5	IEN	ionización de pulverización electrónica
	eq.	equivalente
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	Hept	heptano
10	Hex	hexano
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	HV	condiciones de alto vacío
	LC	cromatografía líquida
	min	minutos
15	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MS	espectroscopia de masa
	Ms	metanosulfonilo (mesilo)
20	Nf	nonafluorbutano sulfonilo
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	Ns	4-nitrobenzenosulfonilo (nosilato)
	org.	orgánico
	PCy <sub>3</sub>	triciclohexilfosfina
25	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(OH) <sub>2</sub> /C	dihidróxido de paladio sobre carbono
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
	PEPSSI®-IPr	dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio (II)
	Ph	fenilo
30	PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
	PPh <sub>3</sub> O	óxido de trifenilfosfina
	HPLC prep.	cromatografía líquida de alta presión preparativa
	PTSA	ácido para-toluenosulfónico
	Pir	piridina
35	Q-Phos	pentafenilo(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno
	cuant.	rendimiento cuantitativo
	tb	1,2,3,4,5-pentafenilo-1'-(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
40	SK-CC01-A	complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) dinorbornil fosfina
	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
45	tBu	<i>terc</i> -butilo
	TEA	trietilamina
	Tf	trifluorometanosulfonilo (trifilo)
	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
50	TLC	cromatografía de capa fina
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención
	Ts	<i>para</i> -toluenosulfonilo

### Técnicas de reacción generales

#### Técnica de reacción general 1 (aminación reductora):

- 55 La reacción entre la amina y el aldehído o la cetona se realiza en un sistema disolvente que permite la eliminación 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 tales como tamices moleculares, MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Dicho disolvente es típicamente tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o una mezcla de disolventes tales como DCE/MeOH. La reacción puede ser catalizada por trazos de ácido (habitualmente, AcOH). El intermedio imina se reduce con un agente reductor
- 60 adecuado (por ejemplo, NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, o NaBH(OAc)<sub>3</sub>) o a través de la hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C. La reacción se lleva a cabo a entre -10 °C y 110 °C, preferentemente, entre 0 °C y 60 °C. La reacción además se puede llevar a cabo en un solo recipiente. Asimismo se puede efectuar en disolventes prácticos tales como MeOH o agua, en presencia de un complejo de picolin-borano (Sato y col., *Tetrahedron* (2004),

60, 7899-7906). Alternativamente, el intermedio imina se puede obtener mediante la reacción de aza-Wittig entre un iminofosforano (generado *in situ* a partir de una azida por la reacción con PPh<sub>3</sub>) y un aldehído (*J. Org. Chem.* (2006), 71, 2839-2847 y referencias allí citadas).

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

- 5 Los grupos protectores de Cbz son retirados por la hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o Pd(OH)<sub>2</sub>/C). El grupo Boc es removido en condiciones ácidas tales como HCl en un disolvente orgánico tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente tal como DCM. El grupo Alloc es eliminado en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en presencia de un depurador de catión de alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestaño a entre 0 °C y 50 °C en un disolvente tal como THF. El grupo 4-metoxibencilo se retira usando TFA puro o diluido en un disolvente tal como DCM. Adicionalmente, otros procedimientos generales para la eliminación de grupos protectores de amina se han descrito en la referencia de T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed (1999), 494-653 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N. Y.).

Técnica de reacción general 3 (acoplamiento de Suzuki):

- 15 El haluro aromático (típicamente, un bromuro) se hace reaccionar con el derivado de ácido borónico requerido o su equivalente éster de boronato (por ejemplo, pinacol éster) en presencia de un catalizador de paladio y una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, tBuONa o tBuOK a entre 20 y 120 °C en un disolvente tal como tolueno, EtOH, THF, dioxano, DME o DMF, habitualmente, en presencia de agua (20 a 50 %). Ejemplos de catalizadores de paladio típicos son complejos de triaril fosfina tales como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Estos catalizadores además pueden ser preparados *in situ* a partir de una fuente de paladio común tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y un ligando tal como trialkil fosfinas (por ejemplo, PCy<sub>3</sub> o P(tBu)<sub>3</sub>), dialquil fosfinobifenilos (por ejemplo, S-Phos) o ferrocenil fosfinas (por ejemplo, Q-phos). Alternativamente, se puede usar un precatalizador comercial a base de paladaciclo (por ejemplo, SK-CC01-A) o complejos de carbenos N-heterocíclicos (por ejemplo, PEPPSI®-IPr). La reacción además se puede realizar usando el correspondiente triflato aromático. Otras variaciones de la reacción son descritas en las referencias de Miyaura y Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), 95, 2457-2483, Bellina y col., *Synthesis* (2004), 2419-2440, Mauger y 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 referencias allí citadas.

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

- 30 Los derivados de acetal disueltos en un disolvente tal como THF o acetona se tratan a entre 0 °C y +70 °C en condiciones ácidas tales como AcOH ac., TFA ac., CBr<sub>4</sub> o HCl en MeOH, MeCN o THF. Procedimientos adicionales para la eliminación de grupos acetal se proporcionan en la referencia de T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed (1999), 293-329 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N. Y.).

Técnica de reacción general 5 (activación de alcohol):

- 35 El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl, BsCl, NfCl, NsCl o TsCl en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como Pir, THF o DCM a entre -30 °C y +50 °C. En el caso del triflato o del mesilato, se pueden usar además Tf<sub>2</sub>O o Ms<sub>2</sub>O.

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

- 40 Los sulfonatos obtenidos usando la técnica de reacción general 5 se pueden hacer reaccionar con un halogenuro sódico, tal como NaI o NaBr en MeCN o DMF a entre 40 °C y 120 °C, para suministrar los derivados de yoduro correspondientes. Alternativamente, los bromuros o cloruros correspondientes también se pueden obtener mediante la reacción de los correspondientes derivados de alcohol con PBr<sub>3</sub> o PCI<sub>3</sub>, respectivamente.

Técnica de reacción general 7 (retirada de grupos protectores de hidroxilo):

- 45 Los grupos silil éter son eliminados o bien usando fuentes de anión de fluoruro tales como TBAF en THF a entre 0 °C y +40 °C o HF en MeCN a entre 0 °C y +40 °C, o usando condiciones ácidas tales como AcOH en THF/MeOH, TFA ac. o HCl en MeOH. Otros procedimientos para la eliminación de los grupos TBDMS y TBDPS se proporcionan en la referencia de T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999), 133-139 y 142-143, respectivamente (Ed.: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). Otros procedimientos generales para la eliminación de grupos protectores de alcohol se describen en la referencia de T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed (1999), 23-147 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

50 Procedimientos de preparación generales:

Preparación de los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> y I<sub>B</sub>:

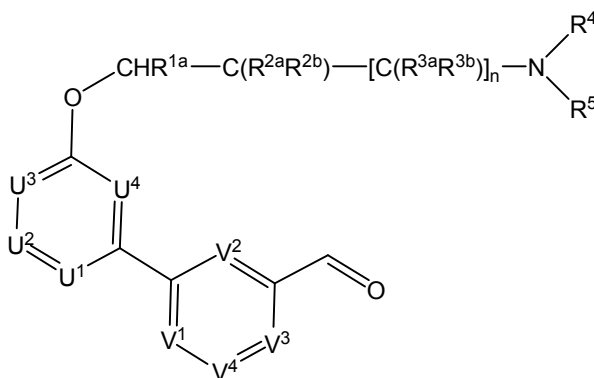
Los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> y I<sub>B</sub> pueden ser elaborados por los procedimientos que se proporcionan a continuación, por los procedimientos que se proporcionan en los ejemplos, o por procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos particulares o los disolventes usados, pero tales

condiciones pueden ser determinadas por el experto en la materia por medio de procedimientos de optimización de rutina.

5 Las subsecciones a) a c) a continuación describen procedimientos generales para la preparación de compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>. Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup>, V<sup>4</sup>, X y Q y n son como se definen para las fórmulas I, I<sub>A</sub> e I<sub>B</sub>. Los procedimientos de síntesis generales usados repetidamente a través del texto a continuación son referenciados y descriptos en la sección anterior titulada "Técnicas de reacción generales". En algunos casos, ciertos grupos genéricos podrían ser incompatibles con el montaje ilustrado en los procedimientos y en los esquemas a continuación, de modo que requerirán el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

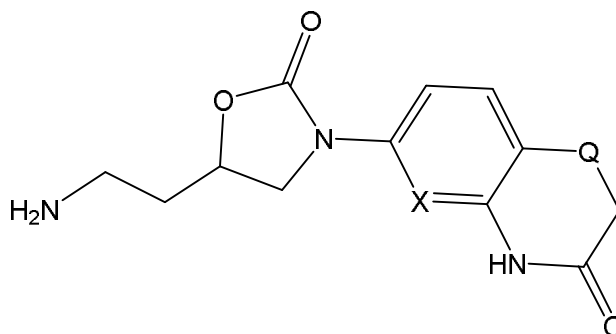
10 Los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub> se pueden obtener mediante:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

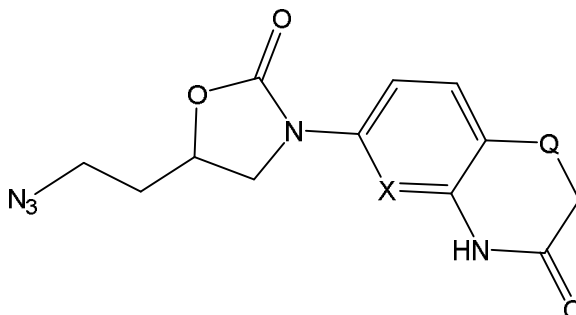
15 en la que n, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> son como se definen en las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>, con un compuesto de la fórmula III



III

en la que X y Q son como se definen en las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>, usando la técnica de reacción general 1; o

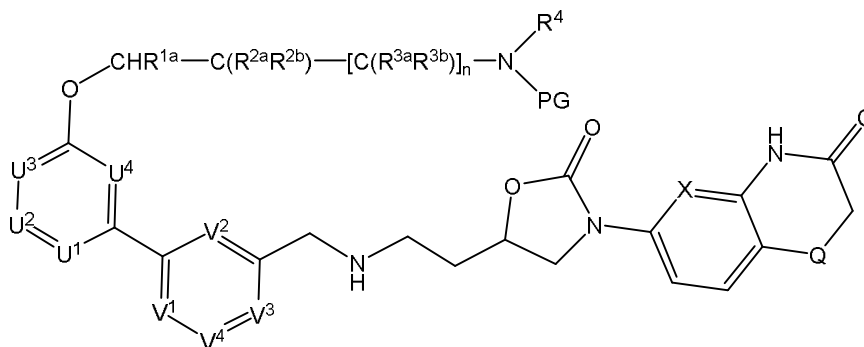
20 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



IV

en la que X y Q son como se definen en las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>, con PPh<sub>3</sub> en presencia de agua, seguida de la reacción con un compuesto de la fórmula II como se define en la sección a), usando la técnica de reacción general 1; o

- 5 c) Desproteger un compuesto de la fórmula V



V

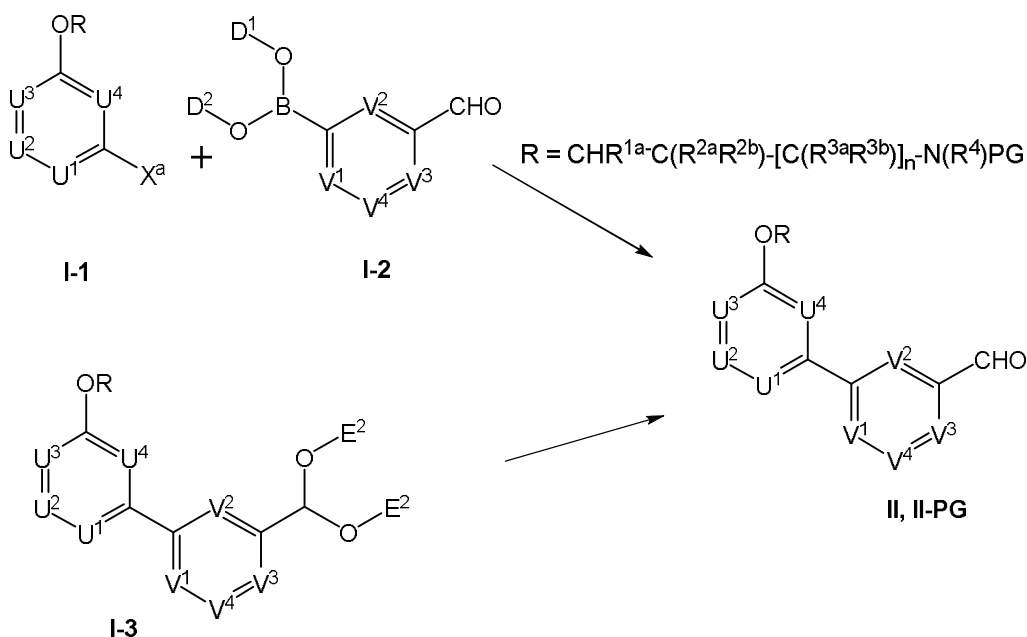
en la que n, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> son como se definen en las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>, y PG representa un grupo protector de amino tal como Cbz o Boc, siguiendo la técnica de reacción general 2.

- 10 Los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub> obtenidos de esta manera, si se desea, pueden ser convertidos en sus sales, y especialmente, en sus sales farmacéuticamente aceptables, usando procedimientos convencionales. Además, cuando los compuestos de las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub> se obtienen en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar usando procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereómeras o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH), en presencia o ausencia de una amina tal como TEA, dietilamina) y eluyente B (Hex), con un caudal de 0,8 a 150 ml/min.
- 15

Preparación de los productos intermedios de síntesis de las fórmulas II, III, IV y V:

- 20 *Compuestos de las fórmulas II y II-PG:*

Los compuestos de las fórmulas II y II-PG se pueden preparar como se resume en el Esquema 1 en el presente documento a continuación.



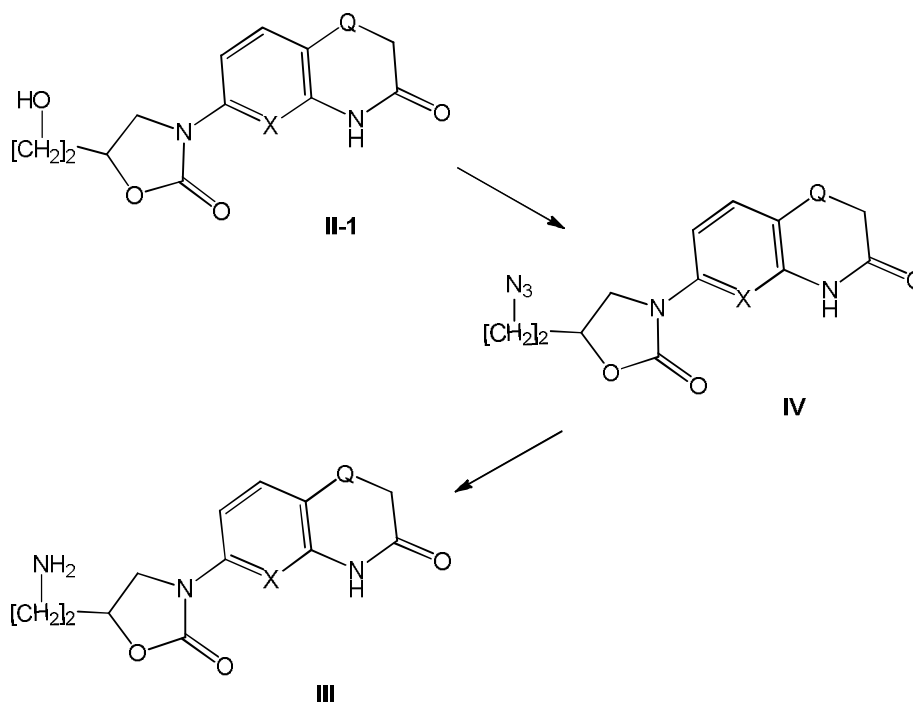
**Esquema 1**

En el Esquema 1, U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> son como se definen en las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>, X<sup>a</sup> representa un halógeno tal como bromo o cloro, D<sup>1</sup> y D<sup>2</sup> representan H, metilo o etilo o D<sup>1</sup> y D<sup>2</sup> juntos representan CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o C(Me)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>, E<sup>1</sup> y E<sup>2</sup> representan metilo o etilo o E<sup>1</sup> y E<sup>2</sup> juntos representan CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y R representa CHR<sup>1a</sup>-C(R<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)-[C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)]<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup> como se define en las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub> o CHR<sup>1a</sup>-C(R<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)-[C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)]<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>)PG como se define en la fórmula V.

Los ácidos o ésteres borónicos de la fórmula I-2 se pueden hacer reaccionar con los halogenoides de la fórmula I-1 usando la técnica de reacción general 3, proporcionando los intermedios de las fórmulas II y II-PG (R = CHR<sup>1a</sup>-C(R<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)-[C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)]<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>)PG). Alternativamente, el acetal de la fórmula I-3 se puede desproteger usando la técnica de reacción general 4, a fin de lograr los compuestos de las fórmulas II y II-PG. Los compuestos de la fórmula II además se pueden obtener a partir del compuesto de la fórmula II-PG después de la retirada del grupo protector PG usando la técnica de reacción general 2.

*Compuestos de las fórmulas III y IV:*

Los compuestos de las fórmulas III y IV se pueden preparar o bien como se describe en los documentos WO 2008/126024, WO 2009/104147 o WO 2010/041194, o en forma análoga, o como se resume en el Esquema 2 en el presente documento a continuación.

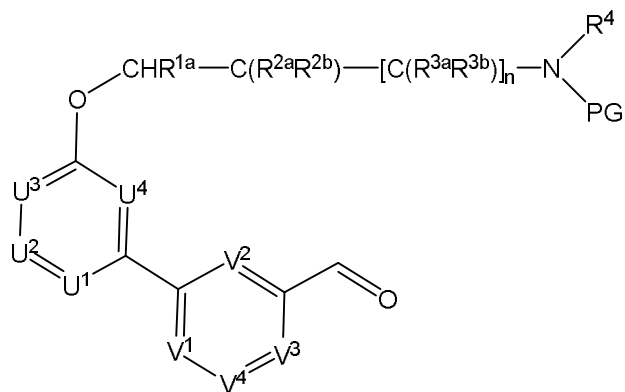
**Esquema 2**

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

Los derivados de alcohol de la fórmula II-1 se pueden hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula Cl-SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> en la que R<sup>A</sup> representa metilo, trifluorometilo o toliolo, usando la técnica de reacción general 5. Los resultantes sulfonatos se pueden hacer reaccionar opcionalmente con NaI usando la técnica de reacción general 6, y los resultantes intermedios (sulfonatos o yoduros) pueden después hacerse reaccionar con NaN<sub>3</sub>. Los compuestos de la fórmula IV obtenidos de esta manera se pueden transformar en los derivados de la fórmula III por medio de la hidrogenación sobre un catalizador de metal noble o por la reacción con PPh<sub>3</sub> en presencia de agua. Los compuestos quirales de la fórmula III se pueden obtener a partir de las moléculas quirales de la fórmula II-1 o a través de la separación quiral en cualquier etapa de la síntesis.

*Compuestos de la fórmula V:*

El compuesto de la fórmula V se obtiene por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula II-PG



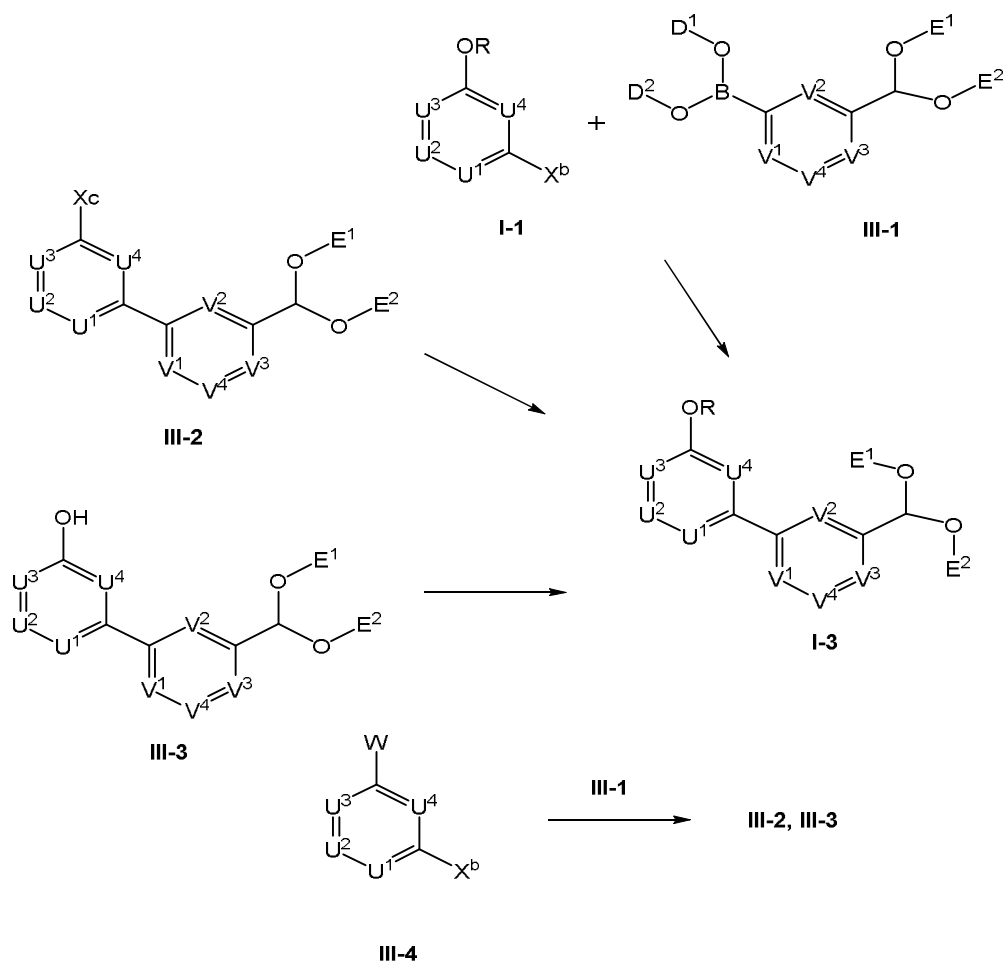
II-PG

5 en la que n, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> son como se definen en las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>, y PG representa un grupo protector de amina tal como Cbz o Boc con un compuesto de la fórmula III, usando la técnica de reacción general 1; o con un compuesto de la fórmula IV como se define en la sección b), usando la técnica de reacción general 1.

Preparación de los productos intermedios de síntesis de las fórmulas I-1, I-2, I-3 y II-1:

10 Los compuestos de las fórmulas I-1 y I-2 se pueden obtener en el mercado, o se pueden preparar como se describe en la sección de "EJEMPLOS", en forma análoga, o por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

Los productos intermedios de la fórmula I-3 se pueden preparar como se describe en el Esquema 3 en el presente documento a continuación.

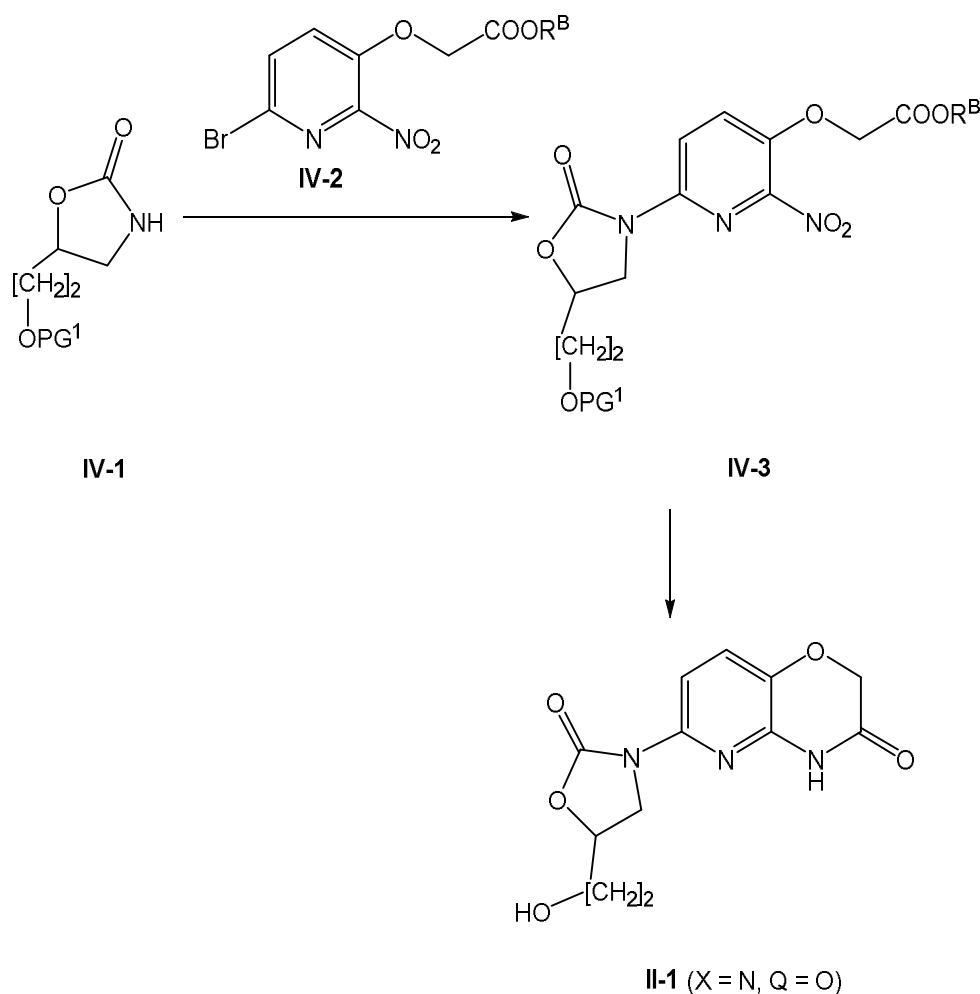


**Esquema 3**

En el Esquema 3, U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> son como se definen en las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub>, X<sup>b</sup> y X<sup>c</sup> representan un halógeno tal como bromo o cloro, D<sup>1</sup> y D<sup>2</sup> representan H, metilo o etilo, o D<sup>1</sup> y D<sup>2</sup> juntos representan CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o C(Me)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>, E<sup>1</sup> y E<sup>2</sup> representan metilo o etilo o E<sup>1</sup> y E<sup>2</sup> juntos representan CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, R representa CHR<sup>1a</sup>-C(R<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)-[C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)]<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup> como se define en las fórmulas I, I<sub>A</sub> o I<sub>B</sub> o CHR<sup>1a</sup>-C(R<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>)-[C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)]<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>)PG como se define en la fórmula V y W representa OH o X<sup>c</sup>.

Los compuestos de la fórmula I-3 se obtienen por medio de la reacción de los compuestos de las fórmulas I-1 y III-1 usando la técnica de reacción general 3. Además se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula III-2 con los compuestos de la fórmula ROH en la que R es como se define en el Esquema 1, en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio. Los compuestos de la fórmula I-3 además se pueden obtener mediante la reacción del compuesto de la fórmula III-3 con los compuestos de la fórmula ROH en la que R es como se define en Esquema 1, en presencia de PPh<sub>3</sub> y un alquilo azodicarboxilato tal como DEAD o DIAD. Los compuestos III-2 y III-3 se preparan a partir de compuestos III-1 y III-4 en los que W representa X<sup>c</sup> u OH, respectivamente, usando la técnica de reacción general 3. Los compuestos de las fórmulas III-1 y III-4 se pueden obtener en el mercado, o se pueden preparar como se describe en la sección "EJEMPLOS", en forma análoga, o por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

Los productos intermedios de la fórmula II-1 se pueden preparar o bien como se describe en los documentos WO 2009/104147 o WO 2009/104159, o en forma análoga, o, en el caso en el que X es N y Q es O, como se resume en el Esquema 4 a continuación.



**Esquema 4**

En el Esquema 4, PG<sup>1</sup> representa un grupo protector de hidroxilo tal como bencilo, TBDMS o TBDPS, y R<sup>B</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).



Los compuestos de la fórmula IV-1 (o bien obtenibles en el mercado (PG<sup>1</sup> = TBDPS) o preparados de acuerdo con el documento WO 2010/041194) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de la fórmula IV-2 (preparados de acuerdo con el documento WO 2004/002992) en presencia de CuI, una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y *N,N*-dimetil-etilenodiamina, a fin de lograr los compuestos de la fórmula IV-3. Estos últimos pueden ser calentados a entre 50 y 70 °C en presencia de hierro y cloruro de amonio, seguido del reflujo en AcOH, a fin de lograr los compuestos de la fórmula II-1. Si aún se presenta, el grupo protector de alcohol PG<sup>1</sup> se puede eliminar usando la técnica de reacción general 7.

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

## 10 Ejemplos

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

Las caracterizaciones de TLC analítica se realizaron con placas de 0,2 mm: Merck, gel de sílice 60 F<sub>254</sub>. La elución se realiza con EA, Hept, DCM, MeOH o sus mezclas. La detección se efectuó con UV o con una solución de KMnO<sub>4</sub> (3 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 g), 5 % NaOH (3 ml) y H<sub>2</sub>O (300 ml) con calentamiento posterior.

15 Las CC se realizaron usando gel de sílice Brunswig 60A (0,032-0,63 mm) o utilizando un sistema ISCO CombiFlash y cartuchos previamente empacados de SiO<sub>2</sub>, elución que se llevó a cabo o bien con Hept-EA o mezclas de DCM-MeOH con un gradiente apropiado.

Los compuestos se caracterizaron por RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Varian Oxford; 400 MHz, Bruker Avance 400 o 500 MHz, Bruker Avance 500 Cryoprobe). Los desplazamientos químicos  $\delta$  se proporcionan en ppm en relación con el disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hep = heptete, m = multiplete, a. = amplio; las constantes de acoplamiento J se proporcionan en Hz. Alternativamente, los compuestos se caracterizaron por CL-EM (cromatografía líquida-espectroscopia de masa, conforme a sus siglas en inglés) (Sciex API 2000 con bomba binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o un cuadrípulo Agilent MS 6140 con bomba binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); por TLC (placas TLC de Merck, gel de sílice 60 F<sub>254</sub>); o por punto de fusión.

Los datos de CL-EM analítica se obtuvieron usando las siguientes condiciones respectivas:

- Datos MS1:

- Columna: Zorbax SB-Aq, 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm;
- Volumen de inyección: 1  $\mu$ l;
- Temperatura horno de columna: 40 °C;
- Bomba: Agilent G4220A;
- Bomba de compensación: Dionex HPG-3200SD;
- DAD: Agilent G4212A;
- MS: Thermo MSQ Plus;
- ELSD: Sedere Sedex 90;
- Detección: UV 210 nm, ELSD y MS;
- Modo de ionización MS: IEN+;
- Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + 0,04 % TFA; y B: MeCN;
- Caudal: 4,5 ml/min;
- Gradiente: 5 % B (0,00 min - 0,08 min), 5 % B a 95 % B (0,08 min - 1,07 min), 95 % B (1,07 min - 1,57 min).

- Datos MS2:

- Columna: Waters X-Bridge C18, 2,5  $\mu$ m, 4,6 x 30 mm;
- Volumen de inyección: 1  $\mu$ l;
- Temperatura horno de columna: 40 °C;
- Bomba: Dionex HPG-3200RS;
- Bomba de compensación: Dionex ISO-3100SD;
- DAD: Dionex DAD-30000RS;
- MS: Thermo MSQ Plus;
- ELSD: Sedere Sedex 85;
- Detección: UV 210 nm, ELSD y MS;
- Modo de ionización MS: IEN+;
- Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + 0,04 % TFA; y B: MeCN;
- Caudal eluyente: 4,5 ml/min;
- Gradiente: 5 % B (0,00 min - 0,01 min), 5 % B a 95 % B (0,01 min - 1,0 min), 95 % B (1,0 min - 1,45 min).

- Datos MS3:

- Columna: Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm;
- De lo contrario, son los mismos parámetros que para la obtención de datos MS2.

- Datos MS4:

- 5
- Columna: Phenomex Gemini, C18 110A, 3 µm, 2 x 50 mm;
  - Volumen de inyección: 3 µl;
  - Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O (+0,1 % HCOOH); y B: MeCN (+0,1 % HCOOH);
  - Caudal eluyente: 0,3 ml/min;
  - Gradiente: de 40 % a 95 % B en (0,00 min - 9,00 min).

10 El número de decimales proporcionado para los picos correspondientes [M+H<sup>+</sup>] de cada compuesto ensayado depende de la exactitud del dispositivo de CL-EM realmente usado.

Las purificaciones de HPLC prep. se realizaron en un sistema Gilson HPLC, equipado con un muestreador automático Gilson LH215, bombas Gilson 333/334, sistema detector Thermo Finnigan MSQ Plus y un detector de UV Dionex UVD340U (o Dionex DAD-3000), usando las siguientes respectivas condiciones:

- Procedimiento 1:

- 15
- Columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 µm, 30x75 mm;
  - Caudal: 75 ml/min;
  - Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + 0,5 % HCOOH; B: MeCN;
  - Gradiente: 90 % A a 5 % A (0,0 min - 4,0 min), 5 % A (4,0 min - 6,0 min).

- Procedimiento 2:

- 20
- Columna: Waters XBridge C18, 10 µm, 30x75 mm;
  - Caudal: 75 ml/min;
  - Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + 0,5 % NH<sub>4</sub>OH; B: MeCN;
  - Gradiente: 90 % A a 5 % A (0,0 min - 4,0 min), 5 % A (4,0 min - 6,0 min).

- Procedimiento 3:

- 25
- Columna: Waters XBridge C18, 10 µm, 30x75 mm;
  - Caudal: 75 ml/min;
  - Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + 0,5 % NH<sub>4</sub>OH; B: MeCN;
  - Gradiente: 95 % A a 50 % A (0,0 - 3,0 min), 50 % A a 5 % A (3,0 - 4,0 min), 5 % A (4,0 - 6,0 min).

- Procedimiento 4:

- 30
- Columna: Waters XBridge C18, 10 µm, 30x75 mm;
  - Caudal: 75 ml/min;
  - Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + 0,5 % HCOOH; B: MeCN;
  - Gradiente: 90 % A a 5 % A (0,0 min - 4,0 min), 5 % A (4,0 min - 6,0 min).

Se usaron adicionalmente los siguientes procedimientos de purificación adicionales:

- 35
- Filtración sobre Si-carbonato: equivalente ligado a sílice de tetrametil amonio carbonato, cartuchos SiliaPrep SPE Carbonato, 200 mg, 3 ml (Silicycle SPE-R66030B-03G).
  - Filtración sobre cartuchos de alúmina: carácter básico sorbente polar, SiliaPrep SPE Cartridges Alumina Neutral, 1 g, 6 ml (Silicycle SPE-AUT-0054-06S).

**Preparaciones:**

40 **Bloques de construcción generales.**

**Preparación BB1: 3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-ol:**

45 Se suspendieron 3-bromofenol (400 mg; comercial), pinacol éster de ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (638 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (107 mg; comercial) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (959 mg) en agua (5 ml) y dioxano (15 ml). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, y se agitó adicionalmente a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se repartió entre agua y EA. La capa acuosa se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, a fin de lograr, después de la purificación de CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), 400 mg (71 % de rendimiento) de un aceite de color amarillo. MS3 (IEN, m/z): 243,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

**Preparación BB2: 6-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)piridin-2-ol:**

A partir de 6-cloro-2-hidroxipiridina (383 mg; comercial), pinacol éster de ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (801 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (134 mg; comercial) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,20 g) y procediendo en forma análoga a la preparación BB1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un aceite de color pardo (303 mg; 43 % de rendimiento).  
MS2 (IEN, m/z): 244,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,62 min.

**Preparación BB3: 3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-5-cloropiridazina:**

Una mezcla de 3,5-dicloropiridazina (1,50 g; comercial), pinacol éster de ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (2,78 g; comercial), acetato de paladio (113 mg; comercial), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (288 mg; comercial) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,20 g) en dioxano (40 ml) y agua (10 ml) se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 70 °C durante 1 día. La mezcla se dejó alcanzar a temperatura ambiente, se diluyó con EA, se filtró y se concentró parcialmente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se purificó por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1), proporcionando un sólido de color naranja (2,05 g; 77,5 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 263,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,75 min.

**Preparación BB4: 5-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)piridin-3-ol:**

A partir de 5-bromo-5-hidroxipiridina (541 mg; comercial), pinacol éster de ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (859 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (180 mg; comercial) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M; 3,11 ml) y procediendo en forma análoga a la preparación BB1, pero usando EtOH y agua como disolvente, el compuesto del título (540 mg; 71 % de rendimiento) se obtuvo después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1) en forma de un aceite de color amarillo.  
MS3 (IEN, m/z): 244,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

**Preparación BB5: 6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-pirazin-2-ol:**

A partir de 6-bromopirazin-2-ol (450 mg) y pinacol éster de ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (710 mg) y procediendo en forma análoga a la preparación BB1, pero usando EtOH, tolueno y agua como disolvente se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (466 mg; 74 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 245,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,59 min.

**Preparación BB6: 2'-[1,3]dioxolan-2-il-[2,4']bipiridinil-6-ol:**

Una mezcla de 4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)-piridina (1500 mg), bis(pinacolato)diboro (1858 mg), acetato de potasio (1600 mg) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (626 mg) en dioxano (25 ml) se desgasificó durante 5 min con N<sub>2</sub> y se cerró herméticamente en un matraz Schlenk. La suspensión resultante de color pardo oscuro se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EA, se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se concentró a presión reducida y se usó directamente en la siguiente etapa. La 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina bruta resultante (1,028 mg) se mezcló con 6-cloro-2-hidroxipiridina (450 mg), acetato de paladio (II) (38,2 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (94,4 mg) y carbonato de cesio (2773 mg) en dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) y se desgasificó durante 5 min con N<sub>2</sub> y se cerró herméticamente en un matraz Schlenk. La resultante suspensión de color pardo oscura se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EA, se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (Combiflash; Hept/EA 7:3 a EA/MeOH 9:1), proporcionando un sólido de color pardo (431 mg; 52 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 245,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

**Preparación BB7: 4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-ol:**

A partir de 4-bromo-2-hidroxipiridina (400 mg; comercial) y pinacol éster de ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (635 mg) y procediendo en forma análoga a la preparación BB1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (460 mg; 82 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 244,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,62 min.

**Preparación BB8: 3'-[1,3]dioxolan-2-il-5-metoxi-bifenil-3-ol:**

A partir de 4-bromo-2-hidroxipiridina (467 mg; comercial), pinacol éster de ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (635 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (106 mg; comercial) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (953 mg) y procediendo en forma análoga a la preparación BB1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 19:1), en forma de un aceite incoloro (473 mg; 76 % de rendimiento).  
MS2 (IEN, m/z): 272,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

**Preparación BB9: 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carbaldehído:**

Una mezcla de 4-bromopiridin-2-carboxaldehído (1,86 g; comercial), bis(pinacolato)-diboro (2,82 g), acetato de potasio (2,48 g) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) diclorometano (408 mg) en

dioxano (20 ml) se desgasificó durante 5 min con N<sub>2</sub> y se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con EA, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró a presión reducida y se usó directamente en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,13 (s, 1H); 8,82 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 1,33 (m, 12H).

5 **Preparación BB10: éster *terc*-butílico del ácido [2-(6-bromo-piridin-2-iloxi)-etil]-carbámico:**

DIAD (2,14 ml) se añadió por goteo a una solución a 0 °C de 6-bromopiridin-2-ol (2,5 g; comercial), (Boc-amino)etanolamina (2,32 ml; comercial) y P(Ph)<sub>3</sub> (3,94 g) en THF (45 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre EA y agua, la capa ac. se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto del título se obtuvo después de la purificación por CC (Combiflash; Hept-EA, 1-0 a 0-1) en forma de un aceite de color blanquecino (3,6 g; 83 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 316,88 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,88 min.

**Preparación BB11: (3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)trihidroxiborato:**

*BB11.i. 2-bromo-6-(1,3-dioxolan-2-il)piridina:*

15 Una mezcla de 2-bromo-6-formilpiridina (7,35 g), etilenglicol (3,57 ml) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (0,49 g) en 175 ml de benceno se calentó a reflujo usando un sifón de Dean Stark durante 1 día. Se realizaron la dilución con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (40 ml) y la extracción con DCM (2 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del enunciado, después de la purificación por CC (DCM-DCM/EtOH 95:5), en forma de un aceite de color amarillo (7,62 g; 84 % de rendimiento).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 5,72 (s, 1H); 4,13 (m, 2H); 4,04 (m, 2H).

*BB11.ii. Litio-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)triisopropoxiborato:*

25 Un matraz de base redonda secado al horno se cargó con tolueno (83 ml) y THF (20 ml) y se colocó en atmósfera de argón. El matraz se cargó con intermedio BB11.i (5,0 g) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió BuLi (14,25 ml) por goteo en un lapso de 45 min, y la mezcla se agitó durante 45 min a -78 °C. Se añadió triisopropoxiborato (4,27 g) por goteo por medio de una bomba de jeringa en un lapso de 70 min, y la mezcla se agitó durante un período adicional de 2 h a -78 °C. La solución resultante se concentró a presión reducida. Al residuo oscuro se añadió Et<sub>2</sub>O (60 ml), y la mezcla se dejó en un baño ultrasónico durante 10 min. El precipitado de color pardo se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 ml) y se secó a alto vacío durante 3 h a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (4,3 g; 61 % de rendimiento).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,52 (dd, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H); 5,77 (s, 1H); 4,13-4,02 (m, 4H).

*BB11.iii. Litio-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)trihidroxiborato:*

35 Una mezcla de intermedio BB11.ii (0,23 g), en 9 ml de acetona y 1 ml de agua se agitó a ta durante 24 h. El precipitado de color amarillo se filtró, se lavó con 10 ml de mezcla de acetona/agua (9:1) y se secó a ta, para obtener el compuesto del título en forma de un precipitado de color amarillo (0,11 g; 75 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,52 (dd, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H); 5,77 (s, 1H); 4,13-4,02 (m, 4H); 3,92 (m, 3H); 1,15 (m, 18H).

**Bloques de construcción específicos.**

**Preparación A1: éster *terc*-butílico del ácido [2-(3'-formil-bifenil-3-iloxi)-etil]-carbámico:**

40 El éster *terc*-butílico del ácido *N*-(2-(3-bromofenoxi)etil)carbámico (197 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2009/005794) y ácido 3-formilfenilborónico (112 mg; comercial) se añadieron a una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> ac. (10 %; 1,3 ml) y DME (2,9 ml). Se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla de reacción; se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29 mg), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se repartió entre agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, proporcionando un aceite de color pardo (230 mg; 100 % de rendimiento), que se usó posteriormente sin purificación alguna.

MS1 (IEN, m/z): 342,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

**Preparación A2: 3'-(2-(dimetilamino)etoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído:**

50 Se añadió DIAD (82 mg) por goteo a una solución del compuesto de la preparación BB1 (100 mg), dimetiletanolamina (0,04 ml) y PPh<sub>3</sub> (106 mg) en THF (1,2 ml), enfiada hasta 0 °C. La solución se dejó alcanzar la ta, y se agitó adicionalmente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se repartió entre HCl 1 M y EA. La capa ac. se lavó con EA y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa ac. se extrajo con EA y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, proporcionando un aceite de color amarillento (44 mg; 44 % de rendimiento) que se usó posteriormente sin purificación alguna.

MS3 (IEN, m/z): 270,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,60 min.

**Preparación A3: carbamato de (2-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)etil)(metil)terc-butilo:**

*A3.i. Carbamato de (2-((3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)etil)(metil) carbamato de terc-butilo:*

5 Una mezcla del compuesto de la preparación BB1 (100 mg), éster *terc*-butílico del ácido (2-hidroxietil)(metil)carbámico (comercial; 80 mg) y PPh<sub>3</sub> (162 mg) en THF (4 ml) se trató por goteo con DEAD (40 % en tolueno; 0,18 ml), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 1 d. La solución se concentró a presión reducida y se repartió entre EA y agua. La capa ac. se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), proporcionando un aceite incoloro (31 mg; 19 % de rendimiento).  
10 MS2 (IEN, m/z): 300,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,96 min.

*A3.ii. Carbamato de (2-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)etil)(metil)terc-butilo:*

Una solución de producto intermedio A3.i (25 mg) y PTSA (0,30 mg) en acetona (0,25 ml) se agitó a ta durante 4 días. La solución se filtró y se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color pardo (cuant.), que se usó sin otra purificación.  
15 MS2 (IEN, m/z): 355,91 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,95 min.

**Preparación A4: carbamato de (4-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)butil)terc-butilo:**

*A4.i. Carbamato de (4-((3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)butil)terc-butilo:*

A partir del compuesto de la preparación BB1 (300 mg) y 4-(Boc-amino)-1-butanol (comercial; 231 mg), y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1) en forma de un aceite de color amarillo (489 mg; contaminado por cantidad residual de PPh<sub>3</sub>O).  
20 MS2 (IEN, m/z): 414,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

*A4.ii. Carbamato de (4-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)butil)terc-butilo:*

A partir del producto intermedio A4.i (470 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (484 mg; 100 % de rendimiento) y se usó directamente en la etapa posterior.  
25 MS2 (IEN, m/z): 369,86 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

**Preparación A5: (RS)-(2-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)propil)carbamato de terc-butilo:**

*A5.i. Carbamato de (RS)-(2-((3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)propil)terc-butilo:*

30 A partir del compuesto de la preparación BB1 (300 mg) y *terc*-butil *N*-(2-hidroxipropil)carbamato (comercial; 214 mg), y procediendo de la forma similar a la preparación A3, etapa A3.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 1:0) en forma de un aceite de color amarillo (216 mg; 49 % de rendimiento).  
MS2 (IEN, m/z): 400,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,92 min.

*A5.ii. Carbamato de (RS)-(2-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)propil)terc-butilo:*

A partir del producto intermedio A5.i (200 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (197 mg; 100 % de rendimiento) y se usó directamente en la etapa posterior.  
MS2 (IEN, m/z): 355,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,91 min.

**Preparación A6: carbamato de ((1*R*,3*R*)-3-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)ciclopentil)terc-butilo:**

*A6.i. Carbamato de ((1*R*,3*R*)-3-((3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)ciclopentil)terc-butilo:*

El compuesto del título puede prepararse A partir del compuesto de la preparación BB1 y carbamato de *N*-[(1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil]terc-butilo (comercial), y procediendo de la forma similar a la preparación A3, etapa A3.i.

*A6.ii. Carbamato de ((1*R*,3*R*)-3-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi) ciclopentil)terc-butilo:*

45 El compuesto del título se puede preparar A partir del producto intermedio A6.i y procediendo de la forma similar a la preparación A3, etapa A3.ii.

**Preparación A7: carbamato de (2-((6-(3-formilfenil)piridin-2-il)oxi)etil)terc-butilo:***A7.i. Carbamato de (2-((6-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)piridin-2-il)oxi)etil)terc-butilo:*

5 A partir del compuesto de la preparación BB2 (280 mg) y (Boc-amino)etanolamina (comercial; 204 mg), y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 0:1 a 1:0), en forma de un aceite incoloro (340 mg; 76 % de rendimiento). MS3 (IEN, m/z): 386,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,92 min.

*A7.ii. Carbamato de (2-((6-(3-formilfenil)piridin-2-il)oxi)etil)terc-butilo:*

10 Una solución de producto intermedio A7.i (320 mg) en THF (4,6 ml) se calentó a 50 °C durante 5 min en presencia de HCl 1 M (1,55 ml). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta, se trató con exceso de solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 5 veces con DCM/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando un aceite de color amarillo (300 mg; 100 % de rendimiento), que se usó directamente en la etapa posterior. MS3 (IEN, m/z): 342,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,93 min.

**Preparación A8: 3-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)benzaldehído:***A8.i. 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridina:*

15 A partir de 2-cloro-6-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]piridina (300 mg; comercial), pinacol éster del ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (365 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (76 mg; comercial) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M, 1,34 ml) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, pero usando EtOH y tolueno como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite de color pardo (300 mg; 67 % de rendimiento).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,13 (m, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,62-7,66 (m, 1H); 7,48-7,55 (m, 2H); 7,37-7,39 (m, 1H); 6,75 (dd, J = 0,5, 8,2 Hz, 1H); 5,93 (s, 1H); 4,60-4,64 (m, 2H); 4,07-4,22 (m, 4H); 2,94-3,01 (m, 2H); 2,63-2,76 (m, 4H); 1,82-1,89 (m, 4H). MS3 (IEN, m/z): 341,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

*A8.ii. 3-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)benzaldehído:*

25 A partir del producto intermedio A8.i (280 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (237 mg; 97 % de rendimiento) y se usó directamente en la etapa posterior.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,13 (s, 1H); 8,54 (t, J = 1,7 Hz, 1H); 8,35 (ddd, J = 1,4, 1,8, 7,8 Hz, 1H); 7,93 (m, 1H); 7,63-7,72 (m, 2H); 7,42-7,44 (m, 1H); 6,80-6,82 (m, 1H); 4,62-4,67 (m, 2H); 2,96-3,03 (m, 2H); 2,63-2,76 (m, 4H); 1,82-1,91 (m, 4H). MS3 (IEN, m/z): 297,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

**Preparación A9: 3-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridazin-3-il)benzaldehído:***A9.i. 2-((6-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)piridazin-4-il)oxi)-N,N-dimetiltano-1-amina:*

35 Se añadió *terc*-butóxido de potasio (61 mg) a una solución de dimetilaminoetanol (33 mg) en THF (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a ta, y después se trató con compuesto de la preparación BB3 (100 mg) y se agitó adicionalmente a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se purificó por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), proporcionando un aceite de color amarillo (101 mg; 88 % de rendimiento).

40 MS3 (IEN, m/z): 316,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,47 min.

*A9.ii. 3-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridazin-3-il)benzaldehído:*

45 A partir del producto intermedio A9.i (70 mg) y procediendo de la forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (44 mg; 63 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,16 (s, 1H); 8,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,54 (t, J = 1,6 Hz, 1H); 8,44 (ddd, J = 1,3, 1,7, 7,8 Hz, 1H); 8,04 (dt, J = 1,3, 7,6 Hz, 1H); 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 4,30 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 2,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 2,40 (s, 6H). MS3 (IEN, m/z): 272,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,46 min.

**Preparación A10: carbamato de (2-((5-(3-formilfenil)piridin-3-il)oxi)etil)terc-butilo:***A10.i. Carbamato de (2-((5-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)piridin-3-il)oxi)etil)terc-butilo:*

50 A partir del compuesto de la preparación BB4 (200 mg) y *N*-Boc-etanolamina (0,14 ml) y procediendo de forma similar a la preparación A2, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1), en forma de un aceite de color amarillo (238 mg; 75 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 386,95 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,72 min.

*A10.ii. Carbamato de (2-((5-(3-formilfenil)piridin-3-il)oxi)etil)terc-butilo:*

A partir del producto intermedio A10.i (235 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (211 mg; 100 % de rendimiento).

5 MS3 (IEN, m/z): 342,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,74 min.

**Preparación A11: 3-(6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)benzaldehído:**

*A11.i. 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piridina:*

10 A partir del compuesto de la preparación BB2 (100 mg) y 1-(2-hidroxi)etilpiperidina (64 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A2, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 19:1), en forma de un aceite de color amarillo (99 mg; 68 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 355,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

*A11.ii. 3-(6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)benzaldehído:*

A partir del producto intermedio A11.i (72 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (72 mg; 91 % de rendimiento).

15 MS1 (IEN, m/z): 311,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

**Preparación A12: 3'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído:**

*A12.i. 1-(2-((3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)etil)piperidina:*

20 A partir de 1-[2-(3-bromofenoxi)etil]piperidina (150 mg; comercial) y pinacol éster del ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (146 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg; comercial) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M; 0,53 ml) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, pero usando EtOH, tolueno y agua como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 2:1 a 0:1), en forma de un aceite de color amarillo (145 mg; 78 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 353,90 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,64 min.

*A12.ii. 3'-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído:*

25 A partir del producto intermedio A12.i (135 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (109 mg; 92 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 310,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

**Preparación A13: (1-(((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo:**

*A13.i. Carbamato de (1-(((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)ciclopropil)terc-butilo:*

30 A partir del compuesto de la preparación BB1 (300 mg) y ciclopropilocarbamato de 1-(hidroximetil)terc-butilo (comercial; 228 mg), y procediendo de forma similar a la preparación A3 etapa A3.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1) en forma de un aceite de color amarillo (131 mg; 29 % de rendimiento).

MS2 (IEN, m/z): 412,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,92 min.

35 *A13.ii. Carbamato de (1-(((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)ciclopropil)terc-butilo:*

A partir del producto intermedio A13.i (120 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (123 mg; cuant.) que se usó directamente en la etapa posterior.

MS2 (IEN, m/z): 367,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,91 min.

40 **Preparación A14: éster terc-butílico del ácido {2-[6-(3-formil-fenil)-pirazin-2-iloxi]-etil}-carbámico:**

*A14.i. éster terc-butílico del ácido {2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-pirazin-2-iloxi]-etil}-carbámico:*

A partir del producto intermedio BB5 (80 mg) y N-Boc-etanolamina (0,0439 ml) y procediendo de forma similar a la preparación A3 etapa A3.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1) en forma de un aceite de color amarillo (85 mg; 79 % de rendimiento).

45 MS3 (IEN, m/z): 387,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,89 min.

*A14.ii. éster terc-butílico del ácido {2-[6-(3-formil-fenil)-pirazin-2-iloxi]-etil}-carbámico:*

A partir del producto intermedio A14.i (78 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (66 mg; 95 % de rendimiento) que se usó directamente

en la etapa posterior.

MS3 (IEN, m/z): 343,95 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,89 min.

**Preparación A15: éster *terc*-butílico del ácido [2-(2'-formil-[2,4']bipiridinil-6-iloxi)-etil]-carbámico:**

*A15.i. éster *terc*-butílico del ácido [2-(2'-[1,3]dioxolan-2-il-[2,4']bipiridinil-6-iloxi)-etil]-carbámico:*

- 5 A partir del producto intermedio BB6 (100 mg) y *N*-Boc-etanolamina (0,0517 ml) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:2), en forma de un aceite incoloro (136 mg; contaminado por cantidad residual de PPh<sub>3</sub>O).  
MS3 (IEN, m/z): 387,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,75 min.

*A15.ii. éster *terc*-butílico del ácido [2-(2'-formil-[2,4']bipiridinil-6-iloxi)-etil]-carbámico:*

- 10 Una solución de producto intermedio A15.i (105 mg) en MeCN/MeOH (1:1; 3 ml) se agitó a 80 °C durante la noche en presencia de tetrabromuro de carbono (90 mg). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (procedimiento 2), proporcionando un sólido de color amarillo (8,5 mg; 18 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 343,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,88 min.

**Preparación A16: éster *terc*-butílico del ácido {(R)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico:**

- 15 *A16.i. éster *terc*-butílico del ácido {(R)-2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico:*

A partir del compuesto de la preparación BB2 (280 mg) y Boc-(*D*)-alaninol (comercial; 223 mg), y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 0:1 a 1:0), en forma de un aceite incoloro (548 mg; contaminado por cantidad residual de PPh<sub>3</sub>O).

- 20 MS3 (IEN, m/z): 400,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,95 min.

*A16.ii. éster *terc*-butílico del ácido {(R)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico:*

A partir del producto intermedio A16.i (504 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (463 mg; 100 % de rendimiento) que se usó directamente en la etapa posterior.

- 25 MS3 (IEN, m/z): 356,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

**Preparación A17: éster *terc*-butílico del ácido {(S)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico:**

*A17.i. éster *terc*-butílico del ácido {(S)-2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico:*

A partir del compuesto de la preparación BB2 (280 mg) y Boc-(*L*)-alaninol (comercial; 223 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 0:1 a 1:0) en forma de un aceite incoloro (590 mg; contaminado por cantidad residual de PPh<sub>3</sub>O).

- 30 MS3 (IEN, m/z): 400,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,95 min.

*A17.ii. éster *terc*-butílico del ácido {(S)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico:*

- 35 A partir del producto intermedio A17.i (493 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (462 mg; 100 % de rendimiento) que se usó directamente en la etapa posterior.

MS3 (IEN, m/z): 356,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,95 min.

**Preparación A18: éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil}-carbámico:**

*A18.i. éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil}-carbámico:*

- 40 A partir del compuesto de la preparación BB7 (280 mg) y *N*-Boc-etanolamina (comercial; 208 mg) y procediendo de forma similar a la preparación después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 0:1 a 1:0) en forma de un sólido incoloro (343 mg; 77 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 386,95 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,85 min.

*A18.ii. éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil}-carbámico:*

- 45 A partir del producto intermedio A18.i (324 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (338 mg) que se usó directamente en la etapa posterior.

MS3 (IEN, m/z): 342,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,85 min.



**Preparación A19: éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-pentil}-carbámico:**

A19.i. éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-pentil}-carbámico:

5 A partir del compuesto de la preparación BB2 (280 mg) y 5-(Boc-amino)-1-pentanol (257 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A2, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite incoloro (338 mg; 69 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 429,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,99 min.

A19.ii. éster *terc*-butílico del ácido {5-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-pentil}-carbámico:

10 A partir del producto intermedio A19.i (303 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (300 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 384,94 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,00 min.

**Preparación A20: éster *terc*-butílico del ácido [2-(3'-formil-5-metoxi-bifenil-3-iloxi)-etil]-carbámico:**

A20.i. éster *terc*-butílico del ácido [2-(3'-[1,3]dioxolan-2-il-5-metoxi-bifenil-3-iloxi)-etil]-carbámico:

15 A partir del compuesto de la preparación BB8 (200 mg) y *N*-Boc-etanolamina (133 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A2, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1) en forma de un sólido de color blanquecino (238 mg; 78 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 416,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

A20.ii. éster *terc*-butílico del ácido [2-(3'-formil-5-metoxi-bifenil-3-iloxi)-etil]-carbámico:

20 A partir del producto intermedio A20.i (219 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (213 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 371,92 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

**Preparación A21: 3-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

A21.i. 4-{2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil}-morfolina:

25 A partir del compuesto de la preparación BB2 (280 mg) y 4-(2-hidroxietil)morfolina (175 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A2, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1) en forma de un aceite incoloro (243 mg; 59 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 356,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,80 min.

A21.ii. 3-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:

30 A partir del producto intermedio A21.i (235 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (180 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 313,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,595 min.

**Preparación A22: carbamato de ((1*R*,3*S*)-3-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)ciclopentil)*terc*-butilo:**

A22.i. Carbamato de ((1*R*,3*S*)-3-((3'-[1,3-dioxolan-2-il]-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)ciclopentil)*terc*-butilo:

35 A partir del compuesto de la preparación BB1 (300 mg) y carbamato de *N*-[(1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil]*terc*-butilo (comercial; 245 mg), y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1) en forma de un aceite de color amarillo (200 mg; 43 % de rendimiento).  
MS2 (IEN, m/z): 426,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,96 min.

A22.ii. Carbamato de ((1*R*,3*S*)-3-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi) ciclopentil)*terc*-butilo:

40 A partir del producto intermedio A6.i (190 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A3, etapa A3.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (185 mg; 100 % de rendimiento) y se usó directamente en la etapa posterior.  
MS2 (IEN, m/z): 381,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

**Preparación C1: éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(3'-formil-bifenil-3-iloximetil)-azetidín-1-carboxílico:**

C1.i. (S)-2-(((3'-[1,3-dioxolan-2-il]-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo:

45 Una mezcla del compuesto de la preparación BB1 (100 mg), (S)-1-Boc-2-azetidínmetanol (comercial; 85 mg) y P(Ph)<sub>3</sub> (162 mg) en THF (4 ml) se trató por goteo con DEAD (40 % en tolueno; 0,18 ml), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 1 día. La solución se concentró a presión reducida y se repartió entre EA y agua. La capa ac. se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1) para obtener el producto en forma de un aceite incoloro (112 mg; 66 % de rendimiento).  
MS2 (IEN, m/z): 412,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,96 min.

*C1.ii. éster de terc-butilo del ácido (S)-2-(3'-formil-bifenil-3-iloximetil)-azetidín-1-carboxílico:*

- 5 Una solución de producto intermedio C1.i (100 mg) y PTSA (1,2 mg) en acetona (1 ml) se agitó a ta durante 4 días. La solución se filtró y se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color pardo (cuant.) que se usó sin otra purificación. MS2 (IEN, m/z): 367,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

**Preparación C2: (S)-2-(((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:**

*C2.i. (S)-2-(((3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)pirrolidín-1-carboxilato:*

- 10 A partir del compuesto de la preparación BB1(300 mg) y *N*-Boc-(S)-prolinol (comercial; 250 mg), y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.i (usando, sin embargo, DIAD en lugar de DEAD), se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept-EA 1:0 a 1:0) en forma de un aceite incoloro (376 mg; 80 % de rendimiento).  
MS2 (IEN, m/z): 426,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,02 min.

- 15 *C2.ii. (S)-2-(((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:*

A partir del producto intermedio C2.i (350 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo y se usó directamente en la etapa posterior.  
MS2 (IEN, m/z): 382,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,01 min.

**Preparación C3: (RS)-3-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:**

- 20 *C3.i. (RS)-3-((3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:*

A partir del compuesto de la preparación BB1 (300 mg) y *N*-Boc-3-hidroxipirrolidina (comercial; 228 mg), y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 1:0) en forma de un aceite incoloro (520 mg; contaminado por cantidad residual de PPh<sub>3</sub>O).

- 25 MS2 (IEN, m/z): 412,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,96 min.

*C3.ii. (RS)-3-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:*

A partir del producto intermedio C3.i (500 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja y se usó directamente en la etapa posterior.  
MS2 (IEN, m/z): 368,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,95 min.

- 30 **Preparación C4: (S)-3'-((1-metilazetidín-2-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído:**

*C4.i. (S)-2-(((3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)-1-metilazetidina:*

A partir del compuesto de la preparación BB1 (300 mg) y (S)-1-metil-2-azetidínmetanol (comercial; 125 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 0:1 a 1:0) en forma de un aceite de color pardo (65 mg; 16 % de rendimiento).

- 35 MS1 (IEN, m/z): 326,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

*C4.ii. (S)-3'-((1-metilazetidín-2-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído:*

A partir del producto intermedio C4.i (57 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (42 mg; 85 % de rendimiento) que se usó directamente en la etapa posterior.

- 40 MS3 (IEN, m/z): 282,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

**Preparación C5: 3-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo:**

*C5.i. 3-((3'-(1,3-dioxolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo:*

- 45 A partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-bromofenoxi)-1-azetidín-carboxílico (300 mg; preparado de acuerdo con el documento WO 2010/059390), pinacol éster del ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (252 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53 mg; comercial) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 1,01 ml) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, pero usando EtOH y tolueno como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite de color amarillo (114 mg; 31 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 397,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,98 min.

**C5.ii. 3-((3'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo:**

Una solución de producto intermedio C5.i (110 mg) en THF (1,5 ml) se calentó a 50 °C durante 5 min en presencia de HCl 1 M (0,52 ml). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta, se trató con exceso de solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo 5 veces con DCM/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando un aceite de color naranja (85 mg; 87 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 297,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

**Preparación C6: 3-(((6-(3-formilfenil)piridin-2-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo:****C6.i. 3-(((6-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)piridin-2-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo:**

10 A partir del compuesto de la preparación BB2(108 mg) y 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.i, el compuesto del título (182 mg; 99 % de rendimiento) se obtuvo, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1), en forma de un aceite incoloro.

MS1 (IEN, m/z): 413,17 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

**15 C6.ii. 3-(((6-(3-formilfenil)piridin-2-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo:**

A partir del producto intermedio C6.i (170 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C5, etapa C5.ii., se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (152 mg; 100 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 369,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,98 min.

**Preparación C7: éster *terc*-butílico del ácido 3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidín-1-carboxílico:****20 C7.i. éster *terc*-butílico del ácido 3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidín-1-carboxílico:**

A partir del compuesto de la preparación BB2(150 mg) y 1-Boc-3-hidroxiacetidina (107 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1) en forma de un aceite de color amarillo (186 mg; 76 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 398,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,98 min.

**25 C7.ii. éster *terc*-butílico del ácido 3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidín-1-carboxílico:**

A partir del producto intermedio C7.i (175 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (151 mg; 100 % de rendimiento) y se usó directamente en la etapa posterior.

MS3 (IEN, m/z): 354,94 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,89 min.

**30 Preparación C8: éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico:****C8.i. éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico:**

35 A partir del compuesto de la preparación BB2 (280 mg) y (S)-1-Boc-2-azetidinetanol (237 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 0:1), en forma de un aceite incoloro (608 mg; contaminado por cierta cantidad de PPh<sub>3</sub>O).

MS3 (IEN, m/z): 413,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

**C8.ii. éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico:**

40 A partir del producto intermedio C8.i (591 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (584 mg; 100 % de rendimiento) y se usó directamente en la etapa posterior.

MS3 (IEN, m/z): 368,93 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

**Preparación C9: éster *terc*-butílico del ácido *rac*-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-morfolin-4-carboxílico:****C9.i. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloximetil]-morfolin-4-carboxílico:**

45 A partir del compuesto de la preparación BB2 (280 mg) y 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (275 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 0:1), en forma de un aceite incoloro (670 mg; contaminado por cierta cantidad de PPh<sub>3</sub>O).

MS3 (IEN, m/z): 443,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,96 min.

**50 C9.ii. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-morfolin-4-carboxílico:**

A partir del producto intermedio C9.i (634 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (616 mg; 100 % de rendimiento) que se usó directamente en la etapa posterior.

MS3 (IEN, m/z): 398,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

**5 Preparación C10: éster *terc-butílico* del ácido *rac*-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-morfolin-4-carboxílico:**

*C10.i. éster *terc-butílico* del ácido *rac*-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloximetil]-morfolin-4-carboxílico:*

10 A partir del compuesto de la preparación BB2 (280 mg) y 4-Boc-(3-hidroximetil)morfolina (275 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 0:1) en forma de un aceite incoloro (533 mg; contaminado por cantidad residual de PPh<sub>3</sub>O).

MS3 (IEN, m/z): 443,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

*C10.ii. éster *terc-butílico* del ácido *rac*-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-morfolin-4-carboxílico:*

15 A partir del producto intermedio C10.i (515 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (494 mg; 100 % de rendimiento) y se usó directamente en la etapa posterior.

MS3 (IEN, m/z): 398,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,95 min.

**Preparación C11: éster *terc-butílico* del ácido *rac*-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico:**

*C11.i. éster *terc-butílico* del ácido *rac*-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico:*

20 A partir del compuesto de la preparación BB2 (280 mg) y 1-Boc-3-hidroxipiperidina (255 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 0:1), en forma de un aceite incoloro (412 mg; 84 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 427,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,99 min.

*C11.ii. éster *terc-butílico* del ácido *rac*-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico:*

25 A partir del producto intermedio C11.i (402 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C1, etapa C1.ii, el compuesto del retiro se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (382 mg; 100 % de rendimiento) que se usó directamente en la etapa posterior.

MS3 (IEN, m/z): 382,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,00 min.

**30 Preparación C12: éster *terc-butílico* del ácido (3*R*\*,4*S*\*)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico:**

*C12.i. éster *terc-butílico* del ácido (3*S*\*,4*S*\*)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico:*

35 Una solución de clorhidrato de *trans*-4-metoxi-3-pirrolidinol (256 mg) y TEA (0,58 ml) en agua (1,2 ml) y dioxano (3 ml) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (436 mg) y se agitó adicionalmente a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa ac. se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando un aceite de color amarillo claro (360 mg; 99 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 218,20 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,59 min.

*C12.ii. éster *terc-butílico* del ácido (3*R*\*,4*S*\*)-3-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico:*

40 A partir de 6-cloro-2-hidroxipiridina (150 mg) y producto intermedio C12.i (247 mg) y procediendo en forma análoga a la preparación C1, etapa C1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 0:1), en forma de un sólido incoloro (240 mg; 64 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 328,92 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,90 min.

*C12.iii. éster *terc-butílico* del ácido (3*R*\*,4*S*\*)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico:*

45 El producto intermedio C12.ii (215 mg) y ácido 3-formilfenilborónico (103 mg; comercial) se añadieron a una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> ac. (2 M; 0,33 ml), tolueno (2 ml), EtOH (4 ml) y agua (2 ml). Se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla de reacción, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38 mg), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se repartió entre agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, proporcionando después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 2:1) un aceite de color amarillo claro (172 mg; 66 % de rendimiento).

50 MS1 (IEN, m/z): 398,95 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

**Preparación C13: 3-[6-(1-metil-azetidín-3-ilmetoxi)-piridín-2-il]-benzaldehído:***C13.i. éster terc-butílico del ácido 3-(6-cloro-piridín-2-iloximetil)-azetidín-1-carboxílico:*

5 A partir de 6-cloro-2-hidroxipiridina (comercial; 300 mg) y 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (comercial; 425 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 4:1), en forma de un aceite incoloro (610 mg; 89 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 298,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,92 min.

*C13.ii. 2-(azetidín-3-ilmetoxi)-6-cloro-piridina:*

10 Una solución de producto intermedio C13.i (580 mg) en DCM (8 ml) se trató con TFA (3,31 ml) y se agitó adicionalmente a ta durante 10 min. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (procedimiento 2), proporcionando una espuma incolora (218 mg; 51 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 199,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

*C13.iii. 2-cloro-6-(1-metil-azetidín-3-ilmetoxi)-piridina:*

15 A una solución de producto intermedio C13.ii (100 mg) y TEA (0,558 ml) en DCM (3 ml) se añadieron 37 % de formaldehído ac. (0,511 ml) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (480 mg) y se agitó adicionalmente a ta durante 2,5 h. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y DCM/MeOH 9:1.

20 La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite de color amarillo claro (51 mg; 48 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 213,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

*C13.iv. 3-[6-(1-metil-azetidín-3-ilmetoxi)-piridín-2-il]-benzaldehído:*

25 A partir del producto intermedio C13.iii (48 mg), ácido 3-formilfenilborónico (35,5 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13 mg; comercial) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M; 0,226 ml) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, pero usando EtOH y agua como disolventes, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un aceite de color amarillo (37 mg; 58 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 283,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,62 min.

**Preparación C14: éster *terc*-butílico del ácido 3-[6-(3-formil-fenil)-piridazín-4-iloxi]-azetidín-1-carboxílico:***C14.i. éster terc-butílico del ácido 3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridazín-4-iloxi]-azetidín-1-carboxílico:*

30 Una suspensión de NaH (301 mg) en THF seco (3 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución de 1-Boc-3-azetidínol (1,33 g; comercial) en THF seco (3 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadió THF (3 ml), seguido de una mezcla del compuesto de la preparación BB3 (263 mg) disuelto en THF (2 ml) a 0 °C, y se agitó a ta durante 1 día. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre EA y agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 1:4), proporcionando un aceite pegajoso de color amarillo (144 mg; 36 % de rendimiento).  
35 MS1 (IEN, m/z): 400,14 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,83 min.

*C14.ii. éster terc-butílico del ácido 3-[6-(3-formil-fenil)-piridazín-4-iloxi]-azetidín-1-carboxílico:*

40 Una solución de producto intermedio C14.i (72 mg) en MeCN/MeOH (1:1; 2,6 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h en presencia de CBr<sub>4</sub> (120 mg). La mezcla se enfrió hasta ta, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido de color amarillo (144 mg; producto en bruto), que no se purificó adicionalmente.  
MS3 (IEN, m/z): 355,92 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,84 min.

**Preparación C15: éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[2-(3-formil-fenil)-pirimidín-4-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico:**

45 A partir de *éster terc-butílico del ácido (R)-3-(2-cloro-pirimidín-4-iloxi)-pirrolidín-1-carboxílico* (500 mg; comercial), ácido 3-formilfenilborónico (250 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (77 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (692 mg) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un aceite de color naranja (592 mg; 96 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 369,82 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,89 min.

**Preparación C16: éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[6-(3-formil-fenil)-pirimidín-4-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico:**

50 A partir de *éster terc-butílico del ácido (R)-3-(6-cloro-pirimidín-4-iloxi)-pirrolidín-1-carboxílico* (500 mg; comercial), ácido 3-formilfenilborónico (250 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (77 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (692 mg) y procediendo de forma similar

a la preparación BB1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un sólido incoloro (328 mg; 53 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 369,87 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,91 min.

5 **Preparación C17: éster *terc-butílico* del ácido {(1R\*,5S\*)-3-[2-(3'-formil-bifenil-3-iloxi)-etil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il}-carbámico:**

C17.i. 3'-[1,3]dioxolan-2-il-bifenil-3-ol:

10 A partir de ácido 3-hidroxifenilborónico (5,00 g; comercial), 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano (8,30 g; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,68 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,0 g) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite de color amarillo (7,05 g; 80 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 243,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

C17.ii. 2-[3'-(2-bromo-etoxi)-bifenil-3-il]-[1,3]dioxolano:

15 A partir de producto intermedio C17.i (279 mg) y 2-bromoetanol (0,189 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 0:1 a 1:0), en forma de un aceite incoloro (146 mg; 36 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 348,72 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

C17.iii. éster *terc-butílico* del ácido {(1R\*,5S\*)-3-[2-(3'-[1,3]dioxolan-2-il-bifenil-3-iloxi)-etil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il}-carbámico:

20 Se suspendieron producto intermedio C17.ii (130 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69 mg) con DMF. Se añadió 6-(Boc-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (81 mg; comercial) en porciones, y la mezcla se agitó a ta durante 1 día. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre EA y agua. La capa ac. se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 0:1 a 1:0), en forma de un aceite de color amarillo (108 mg; 62 % de rendimiento).  
25 MS3 (IEN, m/z): 457,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,73 min.

C17.iv. éster *terc-butílico* del ácido {(1R\*,5S\*)-3-[2-(3'-formil-bifenil-3-iloxi)-etil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il}-carbámico:

30 A partir del producto intermedio C17.iii (100 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (70 mg; 77 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 423,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,72 min.

**Preparación C18: éster *terc-butílico* del ácido (R)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico:**

C18.i. éster *terc-butílico* del ácido (R)-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico:

35 A partir del compuesto de la preparación BB2 (100 mg) y (S)-N-Boc-3-pirrolidinol (85 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (421 mg; producto en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.  
MS3 (IEN, m/z): 413,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,98 min.

C18.ii. éster *terc-butílico* del ácido (R)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico:

40 A partir del producto intermedio C18.i (420 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (396 mg).  
MS3 (IEN, m/z): 369,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,98 min.

**Preparación C19: éster *terc-butílico* del ácido (S)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico:**

C19.i. éster *terc-butílico* del ácido (S)-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico:

45 A partir del compuesto de la preparación BB2 (100 mg) y (R)-N-Boc-3-pirrolidinol (85 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (402 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 413,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,98 min.

C19.ii. éster *terc-butílico* del ácido (S)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico:

50 A partir del producto intermedio C19.i (420 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (396 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 369,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,98 min.

**Preparación C20: 3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:***C20.i. 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridina:*

5 A partir del compuesto de la preparación BB2 (100 mg) y (S)-(+)-1-metil-3-pirrolidinol (0,050 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (396 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 327,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

*C20.ii. 3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

10 A partir del producto intermedio C20.i (396 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (376 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 283,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,61 min.

**Preparación C21: 3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:***C21.i. 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridina:*

15 A partir del compuesto de la preparación BB2 (100 mg) y (R)-(-)-1-metil-3-pirrolidinol (0,050 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (419 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 327,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

*C21.ii. 3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

20 A partir del producto intermedio C21.i (419 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (382 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 283,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,61 min.

**Preparación C22: 3-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:***C22.i. 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridina:*

25 A partir del compuesto de la preparación BB2 (100 mg) y 1-metil-azetidín-3-ol (39 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un aceite de color amarillo (29 mg; 23 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 313,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

*C22.ii. 3-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

30 A partir del producto intermedio C22.i (25 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (21 mg; 98 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 269,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,61 min.

**Preparación C23: 3-[6-((S)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:***C23.i. 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-((S)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridina:*

35 A partir del compuesto de la preparación BB2 (100 mg) y (S)-1-metil-2-azetidínmetanol (45 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un aceite de color amarillo (29 mg; 20 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 327,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

*C23.ii. 3-[6-((S)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

40 A partir del producto intermedio C23.i (25 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (20 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 283,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,61 min.

**Preparación C24: éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico:***C24.i. éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico:*

45 A partir del compuesto de la preparación BB2 (150 mg) y (R)-1-Boc-2-azetidínmetanol (138 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1), en forma de un aceite de color amarillo (247 mg; 90 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 413,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

*C24.ii. éster terc-butílico del ácido (R)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-azetidín-1-carboxílico:*

A partir del producto intermedio C24.i (60 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (56 mg; cuant.).

5 MS3 (IEN, m/z): 369,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

**Preparación C25: 3-[6-((R)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

*C25.i. trifluoroacetato de 3-[6-((R)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

A partir del producto intermedio C24.i (170 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C13, etapa C13.ii, se obtuvo el compuesto del título sin otra purificación en forma de un aceite de color amarillento (171 mg; cuant.).

10 MS3 (IEN, m/z): 269,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,61 min.

*C25.ii. 2-((R)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-6-(3-dimetoximetil-fenil)-piridina:*

Una solución de producto intermedio C25.i (165 mg), trimetil ortoformiato (0,63 ml) y PTSA (2,46 mg) en MeOH (5,0 ml) se agitó a 50 °C durante 1 día. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y EA, se separaron las capas, y la capa ac. se extrajo dos veces con EA, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (119 mg; 88 % de rendimiento; 25 % puro).

15 MS3 (IEN, m/z): 315,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

*C25.iii. 2-(3-dimetoximetil-fenil)-6-((R)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridina:*

A partir del producto intermedio C25.ii (110 mg) y 37 % formaldehído ac. (0,089 ml) y procediendo de forma similar a la preparación C13, etapa C13.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un aceite incoloro (15 mg; 52 % de rendimiento).

20 MS3 (IEN, m/z): 239,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

*C25.iv. 3-[6-((R)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

A partir del producto intermedio C25.iii (10 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (9 mg; cuant.).

25 MS3 (IEN, m/z): 283,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,62 min.

**Preparación C26: rac-3-[6-(1-etil-pirrolidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

*C26.i. Rac-2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-(1-etil-pirrolidín-3-iloxi)-piridina:*

A partir del compuesto de la preparación BB2 (332 mg) y 1-etil-3-pirrolidínol (0,188 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite de color pardo (180 mg; 39 % de rendimiento).

30 MS3 (IEN, m/z): 341,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

*C26.ii. Rac-3-[6-(1-etil-pirrolidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

A partir del producto intermedio C26.i (156 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color rojizo (116 mg; 85 % de rendimiento).

35 MS3 (IEN, m/z): 297,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

**Preparación C27: 3-[6-(1-metil-piperidín-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

*C27.i. 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-(1-metil-piperidín-4-iloxi)-piridina:*

A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y 4-hidroxi-1-metilpiperidina (0,108 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite de color amarillo (106 mg; 38 % de rendimiento).

40 MS3 (IEN, m/z): 341,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

*C27.ii. 3-[6-(1-metil-piperidín-4-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

A partir del producto intermedio C27.i (97 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color rojizo (80 mg; 95 % de rendimiento).

45 MS3 (IEN, m/z): 297,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,64 min.



**Preparación C28: 6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-[2,4']bipiridinil-2'-carbaldehído:***C28.i. 2-bromo-6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridina:*

5 A partir de 6-bromopiridin-2-ol (1,5 g; comercial) y (R)-(-)-1-metil-3-pirrolidinol (1,02 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1) en forma de un líquido amarillo claro (1,3 g; 60 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 258,94 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,51 min.

*C28.ii. 2-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina:*

10 Una mezcla de producto intermedio C28.i (350 mg), bis(pinacolato)diboro (388 mg; comercial), acetato de potasio (200 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (37,4 mg) y triciclohexilfosfina (45,8 mg) en dioxano (5 ml) se desgasificó durante 5 min con N<sub>2</sub> y se cerró herméticamente en un matraz Schlenk. La suspensión resultante marrón oscura se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con EA, se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se concentró a presión reducida; se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (895 mg; cuant.) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
MS3 (IEN, m/z): 305,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,36 min.

*C28.iii. 6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-[2,4']bipiridinil-2'-carbaldehído:*

15 Una mezcla de producto intermedio C28.ii (295 mg), 4-bromopiridin-2-carbaldehído (73,6 mg; comercial), carbonato de cesio (511 mg), cloruro de cobre (I) (39,6 mg), acetato de paladio (II) (4,44 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (22,2 mg) en dioxano (3 ml) se desgasificó durante 10 min con N<sub>2</sub> y se cerró herméticamente en un vial de vidrio. La suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se suspendió con EA y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM; DCM/MeOH 9/1), en forma de un aceite de color naranja (56 mg; 51 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 284,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Preparación C29: 6'-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil-6-carbaldehído:**

25 A partir del producto intermedio C28.ii (295 mg) y 6-bromo-2-piridincarboxaldehído (74,4 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C28, etapa C28.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (61 mg; 56 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 284,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,59 min.

**Preparación C30: 3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:***C30.i. 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridina:*

30 A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y (S)-(-)-1-metil-2-pirrolidinametanol (62,5 mg; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1) en forma de un aceite de color amarillo (100 mg; 60 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 341,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

*C30.ii. 3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

A partir del producto intermedio C30.i (96 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (73 mg; 87 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 297,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,64 min.

**Preparación C31: éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-4-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico:***C31.i. éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-4-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico:*

45 A partir del compuesto de la preparación BB2 (120 mg) y éster *terc*-butílico del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico (109 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite de color amarillo (242 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 427,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,01 min.

*C31.ii. éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-4-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico:*

50 A partir del producto intermedio C31.i (203 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (217 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 383,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,02 min.

**Preparación C32: éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:**

C32.i. éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:

- 5 A partir del compuesto de la preparación BB2 (120 mg) y *N*-Boc-*D*-prolinol (110 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite de color amarillo (200 mg; 95 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 427,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,00 min.

C32.ii. éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:

- 10 A partir del producto intermedio C32.i (183 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (179 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 383,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,01 min.

**Preparación C33: éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:**

C33.i. éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:

- 15 A partir del compuesto de la preparación BB2 (120 mg) y *N*-Boc-*L*-prolinol (109 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite de color amarillo (238 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 427,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,00 min.

C33.ii. éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:

- 20 A partir del producto intermedio C33.i (201 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (213 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 383,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,01 min.

**Preparación C34: *rac*-3-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

C34.i. *Rac*-2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-piridina:

- 25 A partir del compuesto de la preparación BB2 (120 mg) y 1-isopropil-3-pirrolidinol (73,8 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite incoloro (72 mg; 41 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 355,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

C34.ii. *Rac*-3-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:

- 30 A partir del producto intermedio C34.i (71 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (54 mg; 87 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 311,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

**Preparación C35: éster *terc*-butílico del ácido (RS)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-(RS)-2-metil-azetidín-1-carboxílico:**

- 35 C35.i. éster *terc*-butílico del ácido (RS)-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-(RS)-2-metil-azetidín-1-carboxílico:

- 40 A partir del compuesto de la preparación BB2 (120 mg) y 3-hidroxi-2-metilazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (105 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite incoloro (56 mg; 28 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 413,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,00 min.

C35.ii. éster *terc*-butílico del ácido (RS)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-(RS)-2-metil-azetidín-1-carboxílico:

- 45 A partir del producto intermedio C35.i (48 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (47 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 369,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

**Preparación C36: 3-[4-metoxi-6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

C36.i. 6-bromo-4-metoxi-piridin-2-ol:

Un tubo seco se llenó con (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) dímero (18 mg) y 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo

(14,3 mg) y se llenó con N<sub>2</sub>. Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,232 ml) y 2-bromo-4-metoxipiridina (250 mg; comercial) en Hept (2,6 ml) y la solución de color pardo se agitó a ta durante 1 día. Se añadieron nuevamente dímero (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (18 mg) y 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo (14,3 mg), y la mezcla se agitó a 50-80 °C durante 3 días. La mezcla se diluyó con THF (10 ml), y se añadió oxona (compuesto monopersulfato en 10 ml de H<sub>2</sub>O; 899 mg) dentro de los 15 min, con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se apagó con 40 % NaHSO<sub>3</sub> ac. (10 ml), salmuera (10 ml) y la mezcla acuosa se extrajo dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 3:1), en forma de un sólido incoloro (85 mg; 31 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 205,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

**C36.ii. 2-bromo-4-metoxi-6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridina:**

A partir del producto intermedio C36.i (60 mg) y (R)-(-)-1-metil-3-pirrolidinol (0,036 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un aceite de color naranja (39 mg; 46 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 286,94 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,57 min.

**C36.iii. 3-[4-metoxi-6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

A partir del producto intermedio C36.ii (35 mg) y ácido 3-formilfenilborónico (20 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, pero con irradiación de la mezcla de reacción en el microondas a 110 °C durante 45 min, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (35 mg; 92 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 313,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

**Preparación C37: 3-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-benzaldehído:**

**C37.i. 2-cloro-4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidina:**

A partir de 2-cloro-4-hidroxipirimidina (70 mg; comercial) y (R)-(-)-1-metil-3-pirrolidinol (0,0628 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un sólido de color amarillo (80 mg; 72 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 214,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,38 min.

**C37.ii. 3-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-benzaldehído:**

A partir del producto intermedio C37.i (80 mg), ácido 3-formilfenilborónico (30 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 mg) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un aceite de color amarillo (11 mg; 10 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 284,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Preparación C38: 6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-[2,3']bipiridinil-5'-carbaldehído:**

A partir del producto intermedio C28.ii (250 mg) y 5-bromo-3-piridincarboxaldehído (74,5 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C28, etapa C28.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (62 mg; 59 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 284,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Preparación C39: 6'-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil-4-carbaldehído:**

A partir del producto intermedio C28.ii (250 mg) y 2-bromo-4-formilpiridina (74 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C28, etapa C28.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (55 mg; 59 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 284,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,57 min.

**Preparación C40: 3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

**C40.i. 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-piridina:**

A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y (R)-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metanol (104 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/ EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite incoloro (120 mg; 43 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 341,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

**C40.ii. 3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

A partir del producto intermedio C40.i (110 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se

obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (82 mg; 85 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 297,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,62 min.

**Preparación C41: 3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

*C41.i. 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-piridina:*

- 5 A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y (S)-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metanol (109 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite incoloro (180 mg; 64 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 341,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,64 min.

*C41.ii. 3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

- 10 A partir del producto intermedio C41.i (177 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (133 mg; 86 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 297,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

**Preparación C42: rac-3-[6-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

- 15 *C42.i. Rac-2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-piridina:*

A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y N-metil-3-piperidinol (0,106 ml; 98 % pureza; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un aceite de color amarillo (51 mg; 18 % de rendimiento).

- 20 MS3 (IEN, m/z): 341,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,64 min.

*C42.ii. Rac-3-[6-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

A partir del producto intermedio C42.i (45 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (33 mg; 84 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 297,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,62 min.

- 25 **Preparación C43: éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:**

*C43.i. éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:*

- 30 A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carboxílico (188 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1) en forma de un aceite incoloro (408 mg; cuant.).

MS3 (IEN, m/z): 427,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,00 min.

*C43.ii. éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:*

- 35 A partir del producto intermedio C43.i (384 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (348 mg; cuant.).

MS3 (IEN, m/z): 383,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,01 min.

**Preparación C44: éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:**

*C44.i. éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:*

- 40 A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carboxílico (188 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1) en forma de un aceite incoloro (426 mg; cuant.).

MS3 (IEN, m/z): 427,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,00 min.

- 45 *C44.ii. éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir del producto intermedio C44.i (423 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (348 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 383,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,00 min.

**Preparación C45: 6-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-2-carbaldehído:***C45.i. 2-bromo-6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirazina:*

5 A partir de 6-bromopirazin-2-ol (1,5 g; comercial) y (*R*)-(-)-1-metil-3-pirrolidinol (1,02 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un líquido amarillento (1,26 g; 57 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 259,95 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,44 min.

*C45.ii. 2-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazina:*

10 A partir del producto intermedio C45.i (1,22 g) y procediendo de forma similar a la preparación C28, etapa C28.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (3,08 g; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 306,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,35 min.

*C45.iii. 6-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-2-carbaldehído:*

15 A partir del producto intermedio C45.ii (250 mg) y 6-bromo-2-piridincarboxaldehído (74,2 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C28, etapa C28.iii, se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja claro (49 mg; 47 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 285,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Preparación C46: 5-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-3-carbaldehído:**

20 A partir del producto intermedio C45.ii (250 mg) y 4-bromopiridin-2-carbaldehído (73,5 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C28, etapa C28.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (54 mg; 52 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 285,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

**Preparación C47: 2-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-4-carbaldehído:**

25 A partir del producto intermedio C45.ii (250 mg) y 2-bromo-4-formilpiridina (73,5 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C28, etapa C28.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (53 mg; 51 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 282,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Preparación C48: 4-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-2-carbaldehído:**

30 A partir del producto intermedio C45.ii (250 mg) y 4-bromopiridin-2-carbaldehído (73,5 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C28, etapa C28.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash, DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un aceite de color naranja (54 mg; 52 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 285,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

**Preparación C49: 3-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridazin-3-il]-benzaldehído:***C49.i. 3-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridazina:*

35 A partir del compuesto de la preparación BB3 (90 mg) y (*S*)-(+)-1-metil-3-pirrolidinol (329 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (142 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 328,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

*C49.ii. 3-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridazin-3-il]-benzaldehído:*

40 A partir del producto intermedio C49.i (150 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color pardo (98 mg; 84 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 284,19 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,47 min.

**Preparación C50: éster *terc*-butílico del ácido {2-[2-(3-formil-fenil)-piridin-4-iloxi]-etil}-carbámico:***C50.i. éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-etil]-carbámico:*

45 A partir de 2-cloro-2-cloro-4-hidroxipiridina (250 mg; comercial) y *N*-(*terc*-butoxicarbonil)etanolamina (0,305 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:2), en forma de un aceite incoloro (560 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 272,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

*C50.ii. éster *terc*-butílico del ácido {2-[2-(3-formil-fenil)-piridin-4-iloxi]-etil}-carbámico:*

A partir del producto intermedio C50.i (535 mg), ácido 3-formilfenilborónico (309 mg; comercial), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (113 mg)

y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 2 M (0,98 ml) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, pero usando EtOH/agua/tolueno 2:1:1 como disolventes, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1), en forma de un aceite de color amarillo (408 mg; 61 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 342,90 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

**5 Preparación C51: éster *terc*-butílico del ácido (2-((2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-[2-(3'-formil-bifenil-3-iloxi)-etil]-amino)-etil)-carbámico:**

*C51.i. éster *terc*-butílico del ácido (2-((2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-[2-(3'-[1,3]dioxolan-2-il-bifenil-3-iloxi)-etil]-amino)-etil)-carbámico:*

10 A partir del producto intermedio C17.ii y (azanodiilbis(etano-2,1-diil))dicarbamato de di-*terc*-butilo (139 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C17, etapa C17.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:2), en forma de un aceite incoloro (56 mg; 21 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 572,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,82 min.

*C51.ii. éster *terc*-butílico del ácido (2-((2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-[2-(3'-formil-bifenil-3-iloxi)-etil]-amino)-etil)-carbámico:*

15 A partir del producto intermedio C51.i (100 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (21 mg; 46 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 528,14 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,81 min.

**Preparación C52: éster *terc*-butílico del ácido (2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-[2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil]-carbámico:**

20 *C52.i. éster *terc*-butílico del ácido (2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-(2-hidroxi-etil)-carbámico:*

Se disolvieron *N*-(2-hidroxi-etil)etilendiamina (2,06 g; comercial) y TEA (13,8 ml) en EtOH (30 ml) y THF (30 ml); se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,8 g), y la mezcla se agitó a ta durante 1 día. Se añadieron TBME y HCl ac. 2 M, y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color blanquecino (6,98 g; cuant.).

25 MS3 (IEN, m/z): 305,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,73 min.

*C52.ii. éster *terc*-butílico del ácido (2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-[2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil]-carbámico:*

30 A partir del producto intermedio C52.i (332 mg) y el compuesto de la preparación BB2 (457 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 0:1), en forma de un sólido de color blanquecino (1,1 g; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 530,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,02 min.

*C52.iii. éster *terc*-butílico del ácido (2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-[2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil]-carbámico:*

35 A partir del producto intermedio C52.ii (341 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (295 mg; 95 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 486,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,02 min.

**Preparación C53: éster *terc*-butílico del ácido [2-(2'-formil-[2,4']bipiridinil-4-iloxi)-etil]-carbámico:**

*C53.i. éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-etil]-carbámico:*

40 A partir de 2-cloro-4-hidroxipiridina (200 mg; comercial) y (Boc-amino)etanolamina (0,263 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1), en forma de un sólido incoloro (471 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 273,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

*C53.ii. éster *terc*-butílico del ácido [2-(2'-formil-[2,4']bipiridinil-4-iloxi)-etil]-carbámico:*

45 A partir del producto intermedio C53.i (200 mg) y el compuesto de la preparación BB9 (359 mg) y procediendo de forma similar a la preparación BB3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (26 mg; 10 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 343,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,71 min.

**Preparación C54: éster *terc*-butílico del ácido [2-[6-(2-formil-piridin-4-il)-pirazin-2-iloxi]-etil]-carbámico:**

*C54.i. éster *terc*-butílico del ácido [2-(6-bromo-pirazin-2-iloxi)-etil]-carbámico:*

50 A partir de 6-bromopirazin-2-ol (250 mg, comercial) y (Boc-amino)etanolamina (0,243 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC

(Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1), en forma de un sólido incoloro (348 mg; 77 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 319,92 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,84 min.

**C54.ii. éster *terc*-butílico del ácido {2-[6-(2-formil-piridin-4-il)-pirazin-2-iloxi]-etil}-carbámico:**

- 5 A partir del producto intermedio C54.i (120 mg) y el compuesto de la preparación BB9 (185 mg) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 1:2), en forma de una espuma roja (68 mg; 52 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 345,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,82 min.

**Preparación C55: éster *terc*-butílico del ácido [2-(2'-formil-[3,4']bipiridinil-5-iloxi)-etil]-carbámico:**

**C55.i. éster *terc*-butílico del ácido [2-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-etil]-carbámico:**

- 10 A partir de 3-bromo-5-hidroxipiridina (250 mg; comercial) y (Boc-amino)etanolamina (0,245 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1) en forma de un sólido incoloro (512 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 316,92 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,82 min.

**C55.ii. éster *terc*-butílico del ácido [2-(2'-formil-[3,4']bipiridinil-5-iloxi)-etil]-carbámico:**

- 15 A partir del producto intermedio C55.i (200 mg) y el compuesto de la preparación BB9 (257 mg) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM/MeOH 1:0 a 19:1), en forma de un aceite de color pardo (97 mg; 45 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 344,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,74 min.

**Preparación C56: éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3-formil-fenil)-pirimidin-2-iloxi]-etil}-carbámico:**

- 20 **C56.i. 2-cloro-4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-pirimidina:**

- 25 Se suspendieron pinacol éster del ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico (200 mg; comercial), 2,4-dicloropirimidina (122 mg; comercial) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (230 mg) con una mezcla de dioxano/agua 1:1 (3,6 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (83,7 mg), y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> y se agitó en el microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se repartió entre EA y agua, la capa ac. se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept/EA 1:0 a 1:1), en forma de un aceite incoloro (85 mg; 45 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 262,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,80 min.

**C56.ii. 2-[4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-pirimidin-2-iloxi]-etilamina:**

- 30 A una solución de producto intermedio C56.i (70 mg) y (Boc-amino)etanolamina (0,084 ml; comercial) en DMF (1,2 ml) a 0 °C se le añadió NaH (32 mg), y la mezcla se agitó a ta durante 1 día. El compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un aceite de color amarillo claro (49 mg; 64 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 288,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

- 35 **C56.iii. éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-pirimidin-2-iloxi]-etil}-carbámico:**

- 40 Se disolvieron el producto intermedio C56.ii (46 mg) y TEA (0,056 ml) en agua/dioxano 1:3,5 (0,9 ml). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (42 mg) y la mezcla se agitó a ta durante 1 día. Se añadió EA y la mezcla se lavó con agua. La capa ac. se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillento (62 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 388,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,85 min.

**C56.iv. éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3-formil-fenil)-pirimidin-2-iloxi]-etil}-carbámico:**

- 45 A partir del producto intermedio C56.iii (60 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (53 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 344,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,84 min.

**Preparación C57: éster *terc*-butílico del ácido {2-[2-(3-formil-fenil)-6-metoxi-piridin-4-iloxi]-etil}-carbámico:**

**C57.i. 2-bromo-6-metoxi-piridin-4-ol:**

- 50 A partir de 2-bromo-6-metoxi-piridina (0,163 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C36, etapa C36.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 3:1), en forma de un sólido incoloro (153 mg; 58 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 203,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

**C57.ii. éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-bromo-6-metoxi-piridin-4-iloxi)-etil]-carbámico:**

5 A partir del producto intermedio C57.i (100 mg) y *N*-(Boc)-etanolamina (0,077 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un aceite incoloro (144 mg; 85 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 346,94 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,89 min.

**C57.iii. éster *terc*-butílico del ácido {2-[2-(3-formil-fenil)-6-metoxi-piridin-4-iloxi]-etil}-carbámico:**

10 A partir del producto intermedio C57.ii (70 mg) y ácido 3-formilfenilborónico (33 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, sin embargo, irradiando la mezcla de reacción en el microondas a 110 °C durante 45 min, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (68 mg; 91 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 373,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,93 min.

**Preparación C58: éster *terc*-butílico del ácido [2-(2'-formil-6-metoxi-[2,4']bipiridinil-4-iloxi)-etil]-carbámico:**

15 A partir del producto intermedio C57.ii (70 mg) y el compuesto de la preparación BB9 (99 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, sin embargo, irradiando la mezcla de reacción en el microondas a 110 °C durante 45 min, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (35 mg; 46 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 374,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,91 min.

**Preparación C59: éster *terc*-butílico del ácido {2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil}-metil-carbámico:**

20 **C59.i. éster *terc*-butílico del ácido {2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil}-metil-carbámico:**

A partir del compuesto de la preparación BB2 (100 mg) y *N*-Boc-*N*-metil-aminoetanol (76 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 0:1), en forma de un sólido incoloro (227 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 400,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

25 **C59.ii. éster *terc*-butílico del ácido {2-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-etil}-metil-carbámico:**

A partir del producto intermedio C59.i (220 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (201 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 357,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

**Preparación C60: éster *terc*-butílico del ácido {2-[6-(3-formil-fenil)-pirazin-2-iloxi]-etil}-metil-carbámico:**

30 **C60.i. éster *terc*-butílico del ácido {2-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-pirazin-2-iloxi]-etil}-metil-carbámico:**

A partir del compuesto de la preparación BB5 (100 mg) y *N*-Boc-*N*-metil-aminoetanol (76 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 0:1), en forma de un aceite incoloro (123 mg; 75 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 401,88 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,94 min.

35 **C60.ii. éster *terc*-butílico del ácido {2-[6-(3-formil-fenil)-pirazin-2-iloxi]-etil}-metil-carbámico:**

A partir del producto intermedio C60.i (110 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (101 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 358,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,93 min.

**Preparación C61: éster *terc*-butílico del ácido (2-{6-[2-(formil)-pirimidin-4-il]-piridin-2-iloxi}-etil)-carbámico:**

40 **C61.i. (E)-2-estirilpirimidin-4-ol:**

45 Una solución de clorhidrato de cinamil amidina (9,9 g; comercial) y 3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico (20,1 g; comercial) en agua (300 ml) se agitó a ta durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida hasta 1/3 del volumen original y se acidificó hasta pH 3 con HCl ac. 1 N. El precipitado de color amarillo formado se recogió mediante la filtración al vacío, se lavó con agua, éter y se secó al vacío (bomba de aceite). El compuesto del título (7,87 g; 73 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro.

**C61.ii. (E)-4-cloro-2-estirilpirimidina:**

Una solución de producto intermedio C61.i (7,860 g) en oxiclورو fosforoso (110 ml) se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo de color amarillo se vertió cuidadosamente en hielo/agua y se agitó durante 30 min. Un aceite de color amarillo y el precipitado se extrajeron



varias veces con EA, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con agua fría, después, con Hex, y se secó en una bomba de aceite. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (5,882 g; 68 % de rendimiento).

5 **C61.iii. (E)-4-cloro-2-estirilpirimidina:**

A una solución de producto intermedio C61.ii (1,00 g) en dioxano (12,0 ml) en Ar se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,096 g). Después de 5 min, se añadió bis(tri-butilestaño) (2,700 g) en porciones: primero, 1,34 ml, y después del calentamiento de la mezcla durante 2 h a 100 °C, otros 1,0 ml por goteo. La mezcla de reacción se agitó en Ar a 100 °C durante 36 h. La mezcla se dejó enfriar hasta ta, se filtró sobre Celite y se lavó con EA. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. Al residuo se le añadió éter y el precipitado se filtró. El filtrado de éter se evaporó, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (0,242 g; 11 % de rendimiento).

**C61.iv. éster terc-butílico del ácido (2-{6-[2-((E)-estiril)-pirimidin-4-il]-piridin-2-iloxi}-etil)-carbámico:**

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con producto intermedio C61.iii (64 mg) y el compuesto de la preparación BB10 (52 mg) en DMF (2 ml). Se hizo burbujear Ar a través de la mezcla, durante 45 min. Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (12 mg) y LiCl (anhidro; 14 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 1 día. La mezcla se enfrió hasta ta. DMF se evaporó, se añadió DCM, y la mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con 10 % de MeOH en DCM, y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (EA/Hex 1/7, después, 1/4), en forma de un aceite incoloro (34 mg; 61 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 8,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 8,11-8,06 (m, 2H); 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,44-7,30 (m, 4H); 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,53-4,05 (m, 2H); 3,63-3,58 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).

MS4 (IEN, m/z): 419 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 7,55 min.

25 **C61.v. éster terc-butílico del ácido (2-{6-[2-(formil)-pirimidin-4-il]-piridin-2-iloxi}-etil)-carbámico:**

El producto intermedio C61.iv (35 mg) se disolvió en MeOH/DCM-1:1 (6 ml), y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (32 mg). La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C. Se pasó ozono a través de la mezcla durante 3 min hasta que se produjo una solución de color azul. Después se pasó argón a través de la mezcla a -78 °C durante 10 min; posteriormente, se añadió Me<sub>2</sub>S (0,02 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta ta, el disolvente se evaporó, se añadió DCM, se filtró el NaHCO<sub>3</sub>, y el disolvente se evaporó. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS4 (IEN, m/z): 345 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 2,45 min.

**Preparación C62: 3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridazin-3-il]-benzaldehído:**

**C62.i. 3-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridazina:**

35 A partir del compuesto de la preparación BB3 (97 mg) y (R)-(-)-1-metil-3-pirrolidinol (322 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (199 mg; cuant.).

MS1 (IEN, m/z): 328,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

**C62.ii. 3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridazin-3-il]-benzaldehído:**

40 A partir del producto intermedio C62.i (150 mg) y procediendo en forma análoga a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color pardo claro (107 mg; 92 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 284,19 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

**Preparación C63: 3-[6-metoxi-4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

**C63.i. 2-bromo-6-metoxi-4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridina:**

45 A partir del producto intermedio C57.i (220 mg) y (R)-(-)-1-metil-3-pirrolidinol (0,13 ml; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un aceite de color amarillo (217 mg; 70 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 288,91 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**C63.ii. 3-[6-metoxi-4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

50 A partir del producto intermedio C63.i (40 mg) y ácido 3-formilfenilborónico (22 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, sin embargo, irradiando la mezcla de reacción en el microondas a 110 °C durante 45 min, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (34 mg; 78 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 313,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

**Preparación C64: 3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

*C64.i. 2-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-6-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridina:*

- 5 A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y (R)-1-metil-2-pirrolidinametanol (95 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 19:1), en forma de un aceite de color amarillo claro (241 mg; 86 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 341,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

*C64.ii. 3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

- 10 A partir del producto intermedio C64.i (180 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (180 mg; 96 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 297,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,64 min.

**Preparación C65: éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2S\*,3S\*)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico:**

- 15 *C65.i. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2S\*,3R\*)-3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir de *trans*-2-metilpirrolidin-3-ol HCl (400 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C56, etapa C56.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (552 mg; 99 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 202,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,64 min.

- 20 *C65.ii. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2S\*,3S\*)-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y el producto intermedio C65.i (182 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:4), en forma de un aceite incoloro (371 mg; cuant.).

- 25 MS3 (IEN, m/z): 427,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,00 min.

*C65.iii. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2S\*,3S\*)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir del producto intermedio C65.ii (350 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (247 mg; cuant.).

MS3 (IEN, m/z): 383,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,01 min.

- 30 **Preparación C66: éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(3S\*,4R\*)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico:**

*C66.i. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(3R\*,4R\*)-3-hidroxi-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico:*

- 35 A partir de el clorhidrato de *cis*-4-metilpirrolidin-3-ol (400 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C56, etapa C56.iii., se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (561 mg; cuant.).

MS3 (IEN, m/z): 202,14 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

*C66.ii. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(3S\*,4R\*)-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-iloxi]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico:*

- 40 A partir del compuesto de la preparación BB2 (200 mg) y producto intermedio C66.i (200 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:4), en forma de un aceite de color amarillento (327 mg; 93 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 427,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,01 min.

*C66.iii. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(3S\*,4R\*)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridin-2-iloxi]-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico:*

- 45 A partir del producto intermedio C66.ii (300 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (261 mg; cuant.).

MS3 (IEN, m/z): 383,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 1,02 min.

**Preparación C67: 3-[5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridazín-3-il]-benzaldehído:**

*C67.i. 3-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridazina:*

A partir de un compuesto de la preparación BB3. (108 mg) y 1-metil-azetidín-3-ol (269 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color naranja (166 mg; cuant.).

MS1 (IEN, m/z): 314,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

5 **C67.ii. 3-[5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridazin-3-il]-benzaldehído:**

A partir del producto intermedio C67.i (129 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color pardo claro (117 mg; cuant.).

MS1 (IEN, m/z): 270,19 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,46 min.

**Preparación C68: 3-[6-((3S,5S)-1,5-dimetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-benzaldehído:**

10 **C68.i. éster *terc*-butílico del ácido (2S,4S)-4-(6-bromo-piridín-2-iloxi)-2-metil-pirrolidín-1-carboxílico:**

A partir de 6-bromopiridín-2-ol (150 mg) y éster *terc*-butílico del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidín-1-carboxílico (165 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:4), en forma de un aceite de color amarillento (238 mg; 81 % de rendimiento).

15 MS3 (IEN, m/z): 356,89 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,98 min.

**C68.ii. 2-bromo-6-((3S,5S)-5-metil-pirrolidín-3-iloxi)-piridina:**

A partir del producto intermedio C68.i (210 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C13, etapa C13.ii, se obtuvo el compuesto del título sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo (146 mg; 97 % de rendimiento).

20 MS3 (IEN, m/z): 259,90 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**C68.iii. 2-bromo-6-((3S,5S)-1,5-dimetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridina:**

A partir del producto intermedio C68.ii (130 mg) y 37 % formaldehído ac. (0,513 ml) y procediendo de forma similar a la preparación C13, etapa C13.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (123 mg; 90 % de rendimiento).

25 MS3 (IEN, m/z): 270,93 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**C68.iv. 3-[6-((3S,5S)-1,5-dimetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-benzaldehído:**

A partir del producto intermedio C68.iii (115 mg) y ácido 3-formilfenilborónico (68 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, sin embargo, irradiando la mezcla de reacción en el microondas a 110 °C durante 45 min, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (121 mg; 96 % de rendimiento).

30 MS3 (IEN, m/z): 297,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

**Preparación C69: *rac*-3-[6-((2S\*,3S\*)-1,2-dimetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-benzaldehído:**

**C69.i. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2S\*,3S\*)-3-(6-Bromo-piridín-2-iloxi)-2-metil-pirrolidín-1-carboxílico:**

35 A partir de 6-bromopiridín-2-ol (150 mg) y el producto intermedio C65.i (165 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un aceite de color amarillento (165 mg; 56 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 356,89 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,97 min.

**C69.ii. *Rac*-2-bromo-6-((2S\*,3S\*)-2-metil-pirrolidín-3-iloxi)-piridina:**

40 A partir del producto intermedio C69.i (150 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C13, etapa C13.ii, se obtuvo el compuesto del título sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo (101 mg; 94 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 258,90 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**C69.iii. *Rac*-2-bromo-6-((2S\*,3S\*)-1,2-dimetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridina:**

45 A partir del producto intermedio C69.ii (90 mg) y 37 % de formaldehído ac. (0,355 ml) y procediendo de forma similar a la preparación C13, etapa C13.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (70 mg; 74 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 270,93 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**C69.iv. *Rac*-3-[6-((2S\*,3S\*)-1,2-dimetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-benzaldehído:**

50 A partir del producto intermedio C69.iii (64 mg) y ácido 3-formilfenilborónico (38 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, sin embargo, irradiando la mezcla de reacción en el microondas a 110 °C

durante 45 min, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (69 mg; 99 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 297,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

**Preparación C70: *rac*-3-[6-((3*S*\*,4*R*\*)-1,4-dimetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

5 *C70.i. éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(3*S*\*,4*R*\*)-3-(6-bromo-piridin-2-iloxi)-4-metil-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir de 6-bromopiridin-2-ol (150 mg) y producto intermedio C66.i (165 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C2, etapa C2.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un aceite de color amarillento (139 mg; 48 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 356,89 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,98 min.

10 *C70.ii. *Rac*-2-bromo-6-((3*S*\*,4*R*\*)-4-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridina:*

A partir del producto intermedio C70.i (120 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C13, etapa C13.ii, se obtuvo el compuesto del título sin purificación adicional en forma de un aceite de color amarillo (81 mg; 94 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 258,92 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

15 *C70.iii. *Rac*-2-bromo-6-((3*S*\*,4*R*\*)-1,4-dimetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridina:*

A partir del producto intermedio C70.ii (70 mg) y 37 % formaldehído ac. (0,276 ml) y procediendo de forma similar a la preparación C13, etapa C13.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (71 mg; 96 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 270,93 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,58 min.

20 *C70.iv. *Rac*-3-[6-((3*S*\*,4*R*\*)-1,4-dimetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

A partir del producto intermedio C70.iii (63 mg) y ácido 3-formilfenilborónico (37 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, sin embargo, irradiando la mezcla de reacción en el microondas a 110 °C durante 45 min, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (54 mg; 78 % de rendimiento).

25 MS3 (IEN, m/z): 297,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

**Preparación C71: (*RS*)-3-[6-((*RS*)-1,2-dimetil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:**

*C71.i. (*RS*)-2-((*RS*)-1,2-dimetil-azetidín-3-iloxi)-6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridina:*

30 A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (47,4 mg) en THF (0,5 ml) se le añadió una solución de producto intermedio C35.i (100 mg) en THF (0,8 ml), y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta ta, se añadieron sucesivamente agua (0,25 ml), NaOH 2M ac. (0,250 ml), y agua (0,750 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (54 mg; 85 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 327,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,64 min.

*C71.ii. (*RS*)-3-[6-((*RS*)-1,2-dimetil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-benzaldehído:*

35 A partir del producto intermedio C71.i (47 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (34 mg; 84 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 283,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

**Preparación C72: 6-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-2-carbaldehído:**

*C72.i. 2-cloro-6-(6-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-2-il)-pirazina:*

40 A una mezcla de 2-bromo-6-cloropirazina (100 mg) y el compuesto de la preparación BB11 (113 mg) en dioxano (1,2 ml) se le añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (143 mg) en agua (0,4 ml). La suspensión resultante se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 min; se añadieron tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (23,7 mg) y PCy<sub>3</sub> (17,4 mg); el matraz de la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante 1 día. Se añadieron agua y EA, se separaron las capas, y la capa ac. se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (Combiflash; Hept a Hept/EA 1:1), en forma de un aceite de color amarillento (29 mg, 21 % de rendimiento).

45 MS3 (IEN, m/z): 263,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

*C72.ii. 2-(6-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-2-il)-6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazina:*

50 A partir del producto intermedio C72.i (25 mg) y 1-metil-azetidín-3-ol (65 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo

(28 mg; 94 % de rendimiento).  
MS1 (IEN, m/z): 315,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,51 min.

**C72.iii. 6-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazín-2-il]-piridín-2-carbaldehído:**

5 A partir del producto intermedio C72.ii (23 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (17 mg; 86 % de rendimiento).  
MS1 (IEN, m/z): 271,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,51 min.

**Preparación C73: (R)-3-((6-(3-formilfenil)piridazín-4-il)oxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:**

**C73.i. éster terc-butílico del ácido (R)-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridazín-4-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico:**

10 A partir del compuesto de la preparación BB3 (108 mg) y (R)-N-Boc-3-pirrolidínol (360 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color amarillo (463 mg; cuant.).  
MS1 (IEN, m/z): 414,19 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,84 min.

**C73.ii. (R)-3-((6-(3-formilfenil)piridazín-4-il)oxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:**

15 A partir del producto intermedio C73.i (170 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (386 mg; cuant.).  
MS1 (IEN, m/z): 370,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,86 min.

**Preparación C74: éster terc-butílico del ácido (S)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridazín-4-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico:**

**C74.i. éster terc-butílico del ácido (S)-3-[6-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridazín-4-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico:**

20 A partir del compuesto de la preparación BB3 (108 mg) y (S)-N-Boc-3-pirrolidínol (360 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color naranja (410 mg; cuant.).  
MS1 (IEN, m/z): 414,18 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,84 min.

**C74.ii. éster terc-butílico del ácido (S)-3-[6-(3-formil-fenil)-piridazín-4-iloxi]-pirrolidín-1-carboxílico:**

25 A partir del producto intermedio C74.i (170 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color amarillo claro (363 mg; cuant.).  
MS1 (IEN, m/z): 370,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,86 min.

**Preparación C75: (S)-2-(((6-(3-formilfenil)piridazín-4-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo:**

**C75.i. (S)-2-(((6-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)piridazín-4-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo:**

30 A partir del compuesto de la preparación BB3 (108 mg) y (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-azetidínmetanol (379 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color naranja (297 mg; cuant.).  
MS1 (IEN, m/z): 414,19 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,82 min.

**C75.ii. (S)-2-(((6-(3-formilfenil)piridazín-4-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo:**

35 A partir del producto intermedio C75.i (170 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color amarillo (258 mg; cuant.).  
MS1 (IEN, m/z): 370,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,84 min.

**Preparación C76: 6'-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,2']bipiridín-4-carbaldehído:**

**C76.i. 6'-cloro-4-dimetoximetil-[2,2']bipiridín :**

40 A partir de 2-bromo-6-cloropiridina (200 mg) y ácido [4-(dimetoximetil)piridín-2-il]borónico (237 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, irradiando, sin embargo la mezcla de reacción en un horno de microondas a 110 °C durante 45 minutos, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (56 mg; 20 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 264,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,81 min.

**C76.ii 4-dimetoximetil-6'-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,2']bipiridín:**

45 A partir del producto intermedio C76.i (25 mg) y 1-metil-azetidín-3-ol (43 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, la etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (29 mg; 97 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 316,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

*C76.iii. 6'-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil-4-carbaldehído:*

A partir del producto intermedio C76.ii (33 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (25 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 270,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**5 Preparación C77: 6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,4']bipiridinil-2'-carbaldehído:***C77.i. 6-cloro-[2,4']bipiridinil-2'-carbaldehído:*

10 A partir de 2-bromo-6-cloropiridina (150 mg) y el compuesto de la preparación BB9 (322 mg) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, irradiando, sin embargo, la mezcla de reacción en un horno de microondas a 110 °C durante 45 minutos, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (99 mg; 58 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 219,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

*C77.ii. 6-cloro-2'-[1,3]dioxolan-2-il-[2,4']bipiridinil:*

15 A partir del producto intermedio C77.i (85 mg) y etilenglicol (0,044 ml, comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB11, etapa BB11.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (102 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 262,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,70 min.

*C77.iii. 2'-[1,3]dioxolan-2-il-6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,4']bipiridinil:*

20 A partir de 1-metil-azetidín-3-ol (123 mg) y el producto intermedio C77.ii (95 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (107 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 314,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

*C77.iv. 6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,4']bipiridinil-2'-carbaldehído:*

25 A partir del producto intermedio C77.iii (103 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo (66 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 270,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Preparación C78: 4-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-2-carbaldehído:***C78.i. 4-(6-cloro-pirazin-2-il)-piridin-2-carbaldehído:*

30 A partir de 2-bromo-6-cloropirazina (100 mg) y el compuesto de la preparación BB9 (214 mg) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, irradiando, sin embargo la mezcla de reacción en un horno de microondas a 110 °C durante 45 minutos, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (51 mg; 45 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,72 min.

*C78.ii. 2-cloro-6-(2-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-4-il)-pirazina:*

35 A partir del producto intermedio C78.i (48 mg) y procediendo de forma similar a la preparación BB11, etapa BB11.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (49 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 264,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,68 min.

*C78.iii. 2-(2-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-4-il)-6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazina:*

40 A partir de 1-metil-azetidín-3-ol (47 mg) y el producto intermedio C78.ii (45 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite color naranja (38 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 315,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,46 min

*C78.iv. 4-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-2-carbaldehído:*

A partir del producto intermedio C78.ii (35 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (27 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 271,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,47 min

**45 Preparación C79: 6'-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil-6-carbaldehído:***C79.i. 6-cloro-6'-[1,3]dioxolan-2-il-[2,2']bipiridinil:*

A partir de 2-bromo-6-cloropiridina (200 mg) y el compuesto de la preparación BB11 (273 mg) y procediendo de forma similar a la preparación C72, etapa C72.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color

amarillo claro (119 mg, 44 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 262,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,83 min

*C79.ii. 6'-[1,3]dioxolan-2-il-6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil:*

- 5 A partir del producto intermedio C79.i (105 mg) y 1-metil-azetidín-3-ol (181 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (27 mg; 22 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 314,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,57 min

*C79.iii. 6'-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil-6-carbaldehído:*

- 10 A partir del producto intermedio C79.ii (24 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo claro (19 mg; 92 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 270,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,58 min

**Preparación C80: 2-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-4-carbaldehído:**

*C80.i 2-cloro-6-(4-dimetoximetil-piridin-2-il)-pirazina:*

- 15 A partir de 2-bromo-6-cloropirazina (200 mg; comercial) y ácido [4-(dimetoximetil)piridin-2-il]borónico (229 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, irradiando, sin embargo, la mezcla de reacción en un horno de microondas a 110 °C durante 45 minutos, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (25 mg; 9 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 265,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,82 min

*C80.ii. 2-(4-dimetoximetil-piridin-2-il)-6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazina:*

- 20 A partir del producto intermedio C80.i (23 mg) y 1-metil-azetidín-3-ol (15 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (19 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 317,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min

*C80.ii. 2-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-4-carbaldehído:*

- 25 A partir del producto intermedio C80.ii (17 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (14 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 271,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,50 min

**Preparación C81: 5-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-3-carbaldehído:**

*C81.i. 2-cloro-6-(5-dimetoximetil-piridin-3-il)-pirazina:*

- 30 A partir de 2-bromo-6-cloropirazina (200 mg) y ácido 5-(dimetoximetil)piridin-3-borónico (208 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación BB1, irradiando, sin embargo, la mezcla de reacción en un horno de microondas a 110 °C durante 45 minutos, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (220 mg; 83 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 265,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,71 min

- 35 *C81.ii. 2-(5-dimetoximetil-piridin-3-il)-6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazina:*

A partir del producto intermedio C81.i (195 mg) y 1-metil-azetidín-3-ol (200 mg; comercial) y procediendo de forma similar a la preparación C14, etapa C14.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (238 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 317,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min

- 40 *C81.iii. 5-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-3-carbaldehído:*

A partir del producto intermedio C81.ii (212 mg) y procediendo de forma similar a la preparación A7, etapa A7.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (157 mg; 87 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 271,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,47 min

**Preparación D1: 6-[(S)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

- 45 *D1.i. ácido 3-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidín-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)-oxazolidín-5-il]-propionaldehído (8,0 g; preparada de acuerdo con el documento WO 2010/041194) en agua (46 ml) y acetona (240 ml) se trató con KMnO<sub>4</sub> (9,8 g) y se agitó adicionalmente a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con bisulfito sódico (9,0 g), se agitó adicionalmente durante 15 min, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y los volátiles se retiraron a

presión reducida. El pH de la capa ac. se ajustó a 5, y se recogió el sólido mediante la 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 acidificaron (pH 3) con HCl 1 M; el precipitado se filtró, proporcionando 4 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. La fase ac. se extrajo tres veces con DCM/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida, proporcionando otros 670 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (total: 4,67 g; 62 % de rendimiento).  
MS4 (IEN, m/z): 507,9 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,58 min.

*D1.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 D1.i (1,60 g), alcohol bencílico (5,39 ml) y TEA (3,8 ml) en DMF (4,8 ml) se calentó hasta 100 °C y se trató por goteo con DPPA (1,26 ml) y se agitó adicionalmente a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta secarse. Se añadió agua, y el azeótropo se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por CC (EA/Hept 2:1), proporcionando un sólido de color blanquecino (0,8 g; 37 % de rendimiento).  
MS1 (IEN, m/z): 413,4 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

*D1.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 D1.ii (750 mg) en MeOH (30 ml) se hidrogenó sobre Pd(OH)<sub>2</sub>/C (121 mg) durante 1 h. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando una espuma de color blanquecino (530 mg; 100 % de rendimiento).  
MS1 (IEN, m/z): 279,32 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,45 min.

#### **EJEMPLOS DE LOS COMPUESTOS DE ACUERDO CON LA INVENCION:**

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

*1.i. éster terc-butílico del ácido {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]-etil}-carbámico:*

Una solución del compuesto de la preparación A1 (21,6 mg) y el compuesto de la preparación D1 (18,5 mg) en DMF/DCM (1:1; 7 ml) se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (40 mg) y se agitó adicionalmente a ta durante 1 día. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (procedimiento 1), proporcionando un liofilizado incoloro (22 mg; 58 % de rendimiento).  
MS1 (IEN, m/z): 604,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,76 min.

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

Una solución de producto intermedio 1.i (10 mg) en DCM (0,05 ml) se trató con TFA (0,05 ml) y se agitó adicionalmente a ta durante 1 h. La solución se concentró hasta secarse y el residuo se tomó en DCM y se trató con NH<sub>4</sub>OH. La capa ac. se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (procedimiento 1), proporcionando un liofilizado incoloro (5 mg; 66 % de rendimiento).  
MS1 (IEN, m/z): 504,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo 2: 6-[(S)-5-(2-[(3'-(2-dimetilamino-etoxi)-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 A2 (40 mg) y el compuesto de la preparación D1 (44 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título como un liofilizado de color blanquecino (9 mg; 12 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 532,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

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

*3.i. éster terc-butílico del ácido [3-(3'-[1,3]dioxolan-2-il-bifenil-3-iloxi)-propil]-carbámico:*

Una mezcla del compuesto de la preparación BB1 (100 mg), 3-(Boc-amino)-1-propanol (comercial; 0,082 ml) y PPh<sub>3</sub> (162 mg) en THF (4 ml) se trató por goteo con DEAD (40 % en tolueno; 0,18 ml), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida y se repartió entre EA y agua. La capa ac. se extrajo con EA, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (Combiflash; Hept-EA 1:0 a 0:1),



proporcionando un aceite incoloro (131 mg; 79 % de rendimiento).  
MS2 (IEN, m/z): 400,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,92 min.

**3.ii. éster *terc*-butílico del ácido [3-(3'-formil-bifenil-3-iloxi)-propil]-carbámico:**

5 Una solución de producto intermedio 3.i (120 mg) y PTSA (1,5 mg) en acetona (1 ml) se agitó a ta durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida, proporcionando un aceite de color pardo (115 mg; 100 % de rendimiento).  
MS2 (IEN, m/z): 355,93 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,91 min.

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

10 El producto intermedio 3.ii (80 mg) y el compuesto de la preparación D1 (58 mg) se hicieron reaccionar en forma análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i. El producto intermedio resultante (S)-(3-((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)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)propil)carbamato de *terc*-butilo en bruto (124 mg) se hizo reaccionar adicionalmente con TFA (0,6 ml) de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, proporcionando, después de la purificación, un liofilizado de color blanquecino (11 mg; 10 % de rendimiento).  
15 MS2 (IEN, m/z): 518,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,46 min.

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

20 El compuesto de la preparación A3 (30 mg) y el compuesto de la preparación D1 (22 mg) se hicieron reaccionar en forma análoga al Ejemplo 1, etapa 1.i. El producto (S)-metil-(2-((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)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo resultante en bruto (46 mg) se hizo reaccionar adicionalmente con TFA (0,23 ml) de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, proporcionando, después de la purificación, un sólido de color blanquecino (3 mg; 8 % de rendimiento).  
MS2 (IEN, m/z): 518,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,45 min.

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

**5.i. (S)-(4-((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)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)butil)carbamato de *terc*-butilo:**

30 A partir del compuesto de la preparación A4 (177 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (54 mg; 30 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 632,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

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

35 A partir del producto intermedio 5.i (45 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (22 mg; 59 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 532,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,57 min.

**Ejemplo 6: 6-((S)-5-(2-(((3'-(((RS)-1-aminopropan-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona:**

40 **6.i. ((RS)-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)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)propil)carbamato de *terc*-butilo:**

A partir del compuesto de la preparación A5 (146 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color blanquecino (102 mg; 57 % de rendimiento).  
45 MS3 (IEN, m/z): 618,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

**6.ii. 6-((S)-5-(2-(((3'-(((RS)-1-aminopropan-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)amino)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona:**

A partir del producto intermedio 6.i (97 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (51 mg; 63 % de rendimiento).  
50 MS3 (IEN, m/z): 518,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplo 7: 6-[(S)-5-(2-{[3'-((1R,3R)-3-amino-ciclopentiloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

7.i. ((1R,3R)-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)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)ciclopentil)carbamato de terc-butilo:

- 5 El compuesto del título se puede preparar A partir del compuesto de la preparación A6 y el compuesto de la preparación D1 y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i.  
MS3 (IEN, m/z): 644,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

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

- 10 El compuesto del título se puede preparar A partir del producto intermedio 7.i y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii.  
MS3 (IEN, m/z): 544,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,57 min.

**Ejemplo 8: 6-[(S)-5-(2-{[3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

- 15 8.i. (S)-(2-((6-(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)piridin-2-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo:

A partir del compuesto de la preparación A7 (98 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, el compuesto del título (39 mg; 22 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido incoloro.

- 20 MS3 (IEN, m/z): 604,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,74 min.

8.ii. 6-[(S)-5-(2-{[3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio 8.i. (33 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (10 mg; 37 % de rendimiento).

- 25 MS3 (IEN, m/z): 505,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

**Ejemplo 9: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{[3-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación A8 (85 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (102 mg; 63 % de rendimiento).

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49-8,59 (m, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,62-7,68 (m, 2H); 7,37-7,46 (m, 3H); 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,84 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 4,68-4,75 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,20 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 3,84 (dd, J<sub>1</sub> = 7,0 Hz, J<sub>2</sub> = 10,5 Hz, 1H); 3,45-3,50 (m, 2H); 3,23-3,30 (m, 4H); 3,00-3,12 (m, 2H); 2,18 (m, 2H); 2,04 (m, 4H).

- 35 MS3 (IEN, m/z): 559,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo 10: 6-[(S)-5-(2-{[3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-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 A9 (35 mg) y el compuesto de la preparación D1 (38 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, el compuesto del título (24 mg; 35 % de rendimiento) se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,13 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,79 (m, 2H); 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,64 (s, 2H); 4,39 (t, J = 9,4 Hz, 1H); 4,30 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,94 (m, 3H); 2,95 (m, 1H); 2,84 (m, 3H); 2,39 (s, 6H); 2,15 (dd, J<sub>1</sub> = 6,3 Hz, J<sub>2</sub> = 13,6 Hz, 1H); 1,96 (m, 1H).

- 45 MS3 (IEN, m/z): 534,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

**Ejemplo 11: 6-[(S)-5-(2-{[3-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

11.i. (S)-(2-(((5-(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)piridin-3-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo:

- 50 A partir del compuesto de la preparación A10 (90 mg) y el compuesto de la preparación D1 (38 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (53 mg; 67 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 604,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

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

A partir del producto intermedio 11.i. (45 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (23 mg; 61 % de rendimiento).

5 MS3 (IEN, m/z): 505,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,46 min.

**Ejemplo 12: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-(2-piperidin-1-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación A11 (30 mg) y el compuesto de la preparación D1 (28 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color beis (19 mg; 34 % de rendimiento).

10 MS3 (IEN, m/z): 573,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplo 13: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3'-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino)-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación A12 (45 mg) y el compuesto de la preparación D1 (42 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (23 mg; 28 % de rendimiento).

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,48 (m, 1H); 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,28 (m, 2H); 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,12 (s, 1H); 6,88 (dd, J<sub>1</sub> = 2,0 Hz, J<sub>2</sub> = 8,1 Hz, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (m, 3H); 3,88 (s, 2H); 3,77 (dd, J<sub>1</sub> = 7,4 Hz, J<sub>2</sub> = 10,2 Hz, 1H); 2,86 (m, 4H); 2,59 (s, 4H); 2,04 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,65 (m, 4H); 1,48 (d, J = 4,3 Hz, 2H).  
20 MS3 (IEN, m/z): 572,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,57 min.

**Ejemplo 14: 6-[(S)-5-(2-{3'-(1-amino-ciclopropilmetoxi)-bifenil-3-ilmetil}-amino)-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

14.i. éster terc-butílico del ácido {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-ilo-ximetil]-ciclopropil}-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación A13 (113 mg) y el compuesto de la preparación D1 (60 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color blanquecino (42 mg; 41 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 630,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,71 min.

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

A partir del producto intermedio 14.i (39 mg) y procediendo en forma análoga al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12 mg; 38 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 529,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

35 **Ejemplo 15: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

15.i. éster terc-butílico del ácido (2-{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]-pirazin-2-ilo-xi)-etil)-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación A14 (25 mg) y el compuesto de la preparación D1 (21 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; gradiente DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de una espuma incolora (20 mg; 45 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 606,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,71 min.

15.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

45 A partir del producto intermedio 15.i (15 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (7 mg; 60 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 506,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

**Ejemplo 16: formiato de 6-[(S)-5-(2-{6-(2-amino-etoxi)-[2,4']bipiridinil-2'-ilmetil}-amino)-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

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

A partir del compuesto de la preparación A15 (8 mg) y el compuesto de la preparación D1 (7 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (9 mg; 66 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 617,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

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

A partir del producto intermedio 16.i (9 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii se obtuvo, el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de una espuma de color amarillo (6 mg; 74 % de rendimiento).

10 MS3 (IEN, m/z): 506,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

**Ejemplo 17: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((R)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

17.i. éster *terc-butílico* del ácido ((R)-1-metil-2-{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]-piridin-2-iloxi}-etil)-carbámico:

15 A partir del compuesto de la preparación A16 (103 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (15 mg; 8 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 618,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,75 min.

20 17.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((R)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio 17.i (15 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido incoloro (3 mg; 21 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 519,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

25 **Ejemplo 18: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

18.i. éster *terc-butílico* del ácido ((S)-1-metil-2-{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]-piridin-2-iloxi}-etil)-carbámico:

30 A partir del compuesto de la preparación A17 (103 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (33 mg; 20 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 618,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,75 min.

35 18.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio 18.i (30 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido incoloro (37 mg; cuant.).  
MS3 (IEN, m/z): 519,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

40 **Ejemplo 19: 6-[(S)-5-(2-{3-[2-(2-amino-etoxi)-piridin-4-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona formiato:**

19.i. éster *terc-butílico* del ácido (2-{4-[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-iloxi}-etil)-carbámico:

45 A partir del compuesto de la preparación A18 (112 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, el compuesto del título (57 mg; 33 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido incoloro después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1).  
MS3 (IEN, m/z): 604,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,68 min.

50 19.ii. formiato de 6-[(S)-5-(2-{3-[2-(2-amino-etoxi)-piridin-4-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio 19.i (57 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido incoloro (28 mg; 53 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 505,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,51 min.

**Ejemplo 20: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(5-amino-pentiloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

20.i. éster *terc-butílico* del ácido (5-{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}-piridin-2-iloxi)-pentil)-carbámico:

5 A partir del compuesto de la preparación A19 (158 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de una espuma de color blanquecino (70 mg; 38 % de rendimiento). MS3 (IEN, m/z): 646,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

10 20.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(5-amino-pentiloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio 20.i (61 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color blanquecino (24 mg; 46 % de rendimiento). MS3 (IEN, m/z): 547,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,57 min.

15 **Ejemplo 21: 6-[(S)-5-(2-{3'-(2-amino-etoxi)-5'-metoxi-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

21.i. éster *terc-butílico* del ácido {2-[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-3-iloxi]-etil}-carbámico:

20 A partir del compuesto de la preparación A20 (178 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de una espuma de color blanquecino (17 mg; 10 % de rendimiento). MS3 (IEN, m/z): 633,95 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,76 min.

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

25 A partir del producto intermedio 21.i (15 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color blanquecino (4 mg; 31 % de rendimiento). MS3 (IEN, m/z): 534,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

30 **Ejemplo 22: 6-[(R)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

22.i. éster *terc-butílico* del ácido (2-{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-iloxi)-etil)-carbámico:

35 A partir del compuesto de la preparación A7 (116 mg) y 6-[(5R)-5-(2-aminoetil)-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (84 mg; preparados de acuerdo con el documento WO 2010/041219) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un aceite incoloro (41 mg; 23 % de rendimiento). MS3 (IEN, m/z): 619,92 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,75 min.

22.ii. 6-[(R)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

40 A partir del producto intermedio 22.i (35 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color blanquecino (14 mg; 47 % de rendimiento). MS3 (IEN, m/z): 520,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Ejemplo 23: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

45 A partir del compuesto de la preparación A21 (150 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un aceite incoloro (138 mg; 84 % de rendimiento). MS3 (IEN, m/z): 575,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

50 **Ejemplo \$101: 6-[(S)-5-(2-{3'-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

- Una solución del compuesto de la preparación C1 (80 mg) y el compuesto de la preparación D1 (56 mg) en DMF/DCM (1:4; 2,5 ml) se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (125 mg) y se agitó adicionalmente a ta durante 1 día. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (0,5 ml) y se trató con TFA (0,58 ml) y se agitó adicionalmente a ta durante 1 h. La solución se concentró hasta sequedad, y el residuo se tomó en DCM y se trató con NH<sub>4</sub>OH. La capa ac. se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (procedimiento 1), proporcionando un sólido incoloro (3 mg; 8 % de rendimiento). MS2 (IEN, m/z): 529,95 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,45 min
- 5 **Ejemplo \$102: 6-((S)-2-oxo-5-(2-(((3'-((S)-pirrolidin-2-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)amino)etil)oxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona:**
- \$102.i. 2-(((3'-((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)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo:*
- Una solución del compuesto de la preparación C2 (229 mg) y el compuesto de la preparación D1 (100 mg) en DMF/DCM (1:4; 4,3 ml) se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (229 mg) y se agitó adicionalmente a ta durante 1 día. El residuo se diluyó con DCM (5 ml), se lavó varias veces con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), proporcionando un sólido incoloro (65 mg; 28 % de rendimiento). MS2 (IEN, m/z): 644,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,76 min.
- 15 *\$102.ii. 6-((S)-2-oxo-5-(2-(((3'-((S)-pirrolidin-2-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)amino)etil)oxazolidin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona:*
- Una solución del producto intermedio \$102.i (60 mg) en DCM (0,25 ml) se trató con TFA (0,29 ml) y se agitó adicionalmente a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, se diluyó con DCM y se lavó con solución sat. ac. de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (procedimiento 1), proporcionando un sólido incoloro (24 mg; 47 % de rendimiento). MS2 (IEN, m/z): 544,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,46 min.
- 20 **Ejemplo \$103: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-[[3'-((RS)-pirrolidin-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**
- \$103.i. (RS)-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)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo:*
- A partir del compuesto de la preparación C3 (176 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (39 mg; 22 % de rendimiento). MS2 (IEN, m/z): 630,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,73 min.
- 25 *\$103.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-[[3'-((RS)-pirrolidin-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*
- A partir del producto intermedio \$103.i. (35 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (13 mg; 45 % de rendimiento). MS2 (IEN, m/z): 529,95 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,47 min.
- 30 **Ejemplo \$104: 6-[(S)-5-(2-[[3'-((S)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-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 C4 (35 mg) y el compuesto de la preparación D1 (34 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (65 mg; 96 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49-8,57 (m, 1H); 7,68-7,71 (m, 2H); 7,37-7,46 (m, 3H); 7,21-7,28 (m, 3H); 7,10-7,13 (m, 1H); 6,83-6,86 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 4,56 (m, 2H); 4,50 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,18 (m, 2H); 4,06 (m, 3H); 3,57 (m, 1H); 3,45-3,59 (m, 1H); 2,98-3,08 (m, 2H); 2,79-2,81 (m, 3H); 2,56-2,61 (m, 1H); 2,38-2,45 (m, 1H). MS3 (IEN, m/z): 544,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.
- 35 **Ejemplo \$105: 6-[(S)-5-(2-[[3'-((azetidín-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino)-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**
- \$105.i. (S)-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)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo:*
- 50

A partir del compuesto de la preparación C5 (66 mg) y el compuesto de la preparación D1 (52 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (52 mg; 45 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 616,00 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

- 5 **\$105.ii. 6-[(S)-5-(2-{[3'-(azetidín-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

A partir del producto intermedio \$105.i (48 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (10 mg; 25 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 516,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

- 10 **Ejemplo \$106: 6-[(S)-5-(2-{[3-[6-(azetidín-3-ilmetoxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$106.i. (S)-3-(((6-(3-(((2-(2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)oxazolidín-5-il)etil)amino)metil)fenil)piridín-2-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilat de terc-butilo:*

- 15 A partir del compuesto de la preparación C6 (40 mg) y el compuesto de la preparación D1 (32 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (41 mg; 60 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 630,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

*\$106.ii. 6-[(S)-5-(2-{[3-[6-(azetidín-3-ilmetoxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

- 20 A partir del producto intermedio \$106.i (35 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (23 mg; 78 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 531,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Ejemplo \$107: 6-[(S)-5-(2-{[3-[6-(azetidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

- 25 *\$107.i. éster terc-butílico del ácido 3-{6-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidín-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridín-2-iloxi}-azetidín-1-carboxílico:*

A partir del compuesto de la preparación C7 (35 mg) y el compuesto de la preparación D1 (29 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (CombiFlash; gradiente DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de una espuma incolora (150 mg; 25 % de rendimiento).

- 30 MS3 (IEN, m/z): 617,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

*\$107.ii. 6-[(S)-5-(2-{[3-[6-(azetidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

- 35 A partir de un compuesto intermedio \$107.i (12 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de una espuma de color naranja (4 mg; 41 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 517,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Ejemplo \$108: formiato de 6-[(S)-5-(2-{[3-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

- 40 *\$108.i. éster terc-butílico del ácido (S)-2-{6-[3-({2-[(S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-oxazolidín-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridín-2-iloximetil}-azetidín-1-carboxílico:*

A partir del compuesto de la preparación C8 (163 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (CombiFlash; gradiente DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de una espuma incolora (115 mg; 63 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 630,94 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

- 45 *\$108.ii. formiato de 6-[(S)-5-(2-{[3-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$108.i (114 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido incoloro (75 mg; 72 % de rendimiento).

- 50 MS3 (IEN, m/z): 531,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Ejemplo \$109: formiato de 6-[(S)-5-(2-{[3-[6-((RS)-1-morfolín-2-ilmetoxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-**

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

\$109.i. éster *terc-butílico* del ácido (RS)-2-{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]-piridin-2-iloximetil}-morfolin-4-carboxílico:

5 A partir del compuesto de la preparación C9 (153 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; gradiente DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (75 mg; 39 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 660,92 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,76 min.

\$109.ii. formiato de 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((RS)-1-morfolin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

10 A partir del producto intermedio \$109.i (73 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido incoloro (46 mg; 68 % de rendimiento).  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,12 (s, 1H); 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,65-7,69 (m, 1H); 7,43-7,49 (m, 1H); 7,35-7,39 (m, 2H); 7,26-7,31 (m, 1H); 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,74-4,79 (m, 1H); 4,57-4,63 (m, 3H);  
15 4,44 (m, 1H); 4,16-4,25 (m, 2H); 3,99-4,11 (m, 3H); 3,82-3,86 (m, 2H); 3,36-3,39 (m, 1H); 2,99-3,08 (m, 4H); 2,83-2,88 (m, 1H); 2,11-2,16 (m, 2H).  
MS3 (IEN, m/z): 560,93 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Ejemplo \$110: formiato de 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((RS)-1-morfolin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

20 \$110.i. éster *terc-butílico* del ácido (R)-3-{6-[3-{(RS)-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-iloximetil}-morfolin-4-carboxílico:

25 A partir del compuesto de la preparación C10 (133 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; gradiente DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (72 mg; 38 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 660,92 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,75 min.

\$110.ii. formiato de 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((RS)-1-morfolin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

30 A partir del producto intermedio \$110.i (71 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido incoloro (36 mg; 56 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 560,94 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Ejemplo \$111: formiato de 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((RS)-piperidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

35 \$111.i. éster *terc-butílico* del ácido (RS)-3-{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]-piridin-2-iloxi}-piperidin-1-carboxílico:

40 A partir del compuesto de la preparación C11 (183 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; gradiente DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (38 mg; 20 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 644,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

\$111.ii. formiato de 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((RS)-piperidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

45 A partir del producto intermedio \$111.i (37 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido incoloro (17 mg; 50 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 544,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$112: (3S\*,4S\*)-6-[(S)-5-(2-{3-[6-(4-metoxi-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

50 \$112.i. éster *terc-butílico* del ácido (3S\*,4S\*)-3-metoxi-4-{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]-piridin-2-iloxi}-pirrolidin-1-carboxílico:

Este compuesto se puede preparar a partir de clorhidrato de *cis*-4-metoxi-pirrolidinol y el compuesto de la



preparación D1 y procediendo sucesivamente de forma similar a la preparación C12 (las 3 etapas) y el Ejemplo \$102, etapa \$102.i.

*\$112.ii. (3S\*,4S\*)-6-[(S)-5-(2-{3-[6-(4-metoxi-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

- 5 Este compuesto se puede preparar A partir del producto intermedio \$112.i y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii.

**Ejemplo \$113: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(1-metil-azetidín-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

- 10 A partir del compuesto de la preparación C13 (35 mg) y el compuesto de la preparación D1 (36 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, sin embargo, usando una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente se obtuvo, el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (32 mg; 47 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 544,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

- 15 **Ejemplo \$114: 6-[(S)-5-(2-{3-[5-(azetidín-3-iloxi)-piridazin-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$114.i. éster terc-butílico del ácido 3-{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]-piridazin-4-iloxi}-azetidín-1-carboxílico:*

- 20 A partir del compuesto de la preparación C14 (64 mg) y el compuesto de la preparación D1 (50 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (73 mg; 65 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 618,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,70 min.

*\$114.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[5-(azetidín-3-iloxi)-piridazin-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

- 25 A una solución de producto intermedio \$114.i (73 mg) en DCM (3,6 ml) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (0,29 ml) a 0 °C y se agitó adicionalmente a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se purificó por HPLC prep. (procedimiento 3), proporcionando un sólido incoloro (40 mg; 66 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 517,96 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

**Ejemplo \$115: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

- 30 *\$115.i. éster terc-butílico del ácido (R)-3-{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]-pirimidin-4-iloxi}-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir del compuesto de la preparación C15 (142 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, usando, sin embargo, una mezcla 3/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (98 mg; 54 % de rendimiento).

- 35 MS3 (IEN, m/z): 631,94 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,71 min.

*\$115.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

- 40 A partir del producto intermedio \$115.i (90 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (30 mg; 40 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,54 (m, 1H); 8,06 (m, 1H); 7,94 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 5,62 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,61 (m, 2H); 4,24 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,24 (m, 3H); 3,01 (m, 1H); 2,86 (m, 2H); 2,20 (m, 3H); 1,99 (m, 2H).

MS3 (IEN, m/z): 532,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

- 45 **Ejemplo \$116: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$116.i. éster terc-butílico del ácido (R)-3-{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]-pirimidin-4-iloxi}-pirrolidin-1-carboxílico:*

- 50 A partir del compuesto de la preparación C16 (150 mg) y el compuesto de la preparación D1 (102 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, usando, sin embargo, una mezcla 3/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de

un sólido incoloro (198 mg; 86 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 631,95 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,72 min.

\$116.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

- 5 A partir del producto intermedio \$116.i (190 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (77 mg; 48 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 532,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

10 **Ejemplo \$117: 6-[(S)-5-[2-({3'-[2-((1R\*,5S\*,6RS)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-etoxi]-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

\$117.i. éster *terc-butílico* del ácido ((1R\*,5S\*,6RS)-3-{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]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-carbámico:

- 15 A partir del compuesto de la preparación C17 (60 mg) y el compuesto de la preparación D1 (40 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, usando, sin embargo, una mezcla 2/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un aceite incoloro (54 mg; 56 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 684,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,61 min.

\$117.ii. 6-[(S)-5-[2-({3'-[2-((1R\*,5S\*,6RS)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-etoxi]-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

- 20 A partir del producto intermedio \$117.i (49 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (14 mg; 33 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 585,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

25 **Ejemplo \$118: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

\$118.i. éster *terc-butílico* del ácido (R)-3-{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]-piridin-2-iloxi}-pirrolidin-1-carboxílico:

- 30 A partir del compuesto de la preparación C18 (396 mg) y el compuesto de la preparación D1 (94 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (133 mg; 65 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 631,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,76 min.

\$118.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

- 35 A partir del producto intermedio \$118.i (115 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (42 mg; 43 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 531,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

40 **Ejemplo \$119: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

\$119.i. éster *terc-butílico* del ácido (S)-3-{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]-piridin-2-iloxi}-pirrolidin-1-carboxílico:

- 45 A partir del compuesto de la preparación C19 (384 mg) y el compuesto de la preparación D1 (91 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (132 mg; 67 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 631,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,76 min.

\$119.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

- 50 A partir del producto intermedio \$119.i (115 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (69 mg; 71 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 531,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$120: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi]-piridin-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 C20 (376 mg) y el compuesto de la preparación D1 (97 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (26 mg; 14 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 545,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

10 **Ejemplo \$121: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi]-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 C21 (382 mg) y el compuesto de la preparación D1 (79 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (16 mg; 11 % de rendimiento).

15 MS3 (IEN, m/z): 545,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo \$122: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

20 A partir del compuesto de la preparación C22 (19 mg) y el compuesto de la preparación D1 (21 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (6 mg; 16 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 531,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$123: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-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 C23 (17 mg) y el compuesto de la preparación D1 (16 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (14 mg; 47 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 545,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

30 **Ejemplo \$124: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((R)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$124.i. éster terc-butílico del ácido (R)-2-{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]-piridin-2-iloimetil}-azetidín-1-carboxílico:*

35 A partir del compuesto de la preparación C24 (50 mg) y el compuesto de la preparación D1 (40 mg) y procediendo en forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente se obtuvo, el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino claro (43 mg; 50 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 631,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

40 *\$124.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((R)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$124.i (40 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (21 mg; 62 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 531,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

45 **Ejemplo \$125: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((R)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

50 A partir del compuesto de la preparación C25 (8 mg) y el compuesto de la preparación D1 (8 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (6 mg; 39 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 545,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo \$126: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((RS)-1-etil-pirrolidin-3-iloxi)-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 C26 (85 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM//MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (39 mg; 24 % de rendimiento).

5 MS3 (IEN, m/z): 599,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo \$127: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-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 C27 (69 mg) y el compuesto de la preparación D1 (65 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM//MeOH como disolvente se obtuvo, el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM//MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (19 mg; 14 % de rendimiento).

10 MS3 (IEN, m/z): 599,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplo \$128: 6-[(S)-5-(2-{6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-[2,4']bipiridinil-2'-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

15 A partir del compuesto de la preparación C28 (48 mg) y el compuesto de la preparación D1 (50 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (34 mg; 37 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 546,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

20 **Ejemplo \$129: 6-[(S)-5-(2-{6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil-6-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 C29 (52 mg) y el compuesto de la preparación D1 (54 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (34 mg; 43 % de rendimiento).

25 MS3 (IEN, m/z): 546,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

**Ejemplo \$130: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-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 C30 (69 mg) y el compuesto de la preparación D1 (65 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (12 mg; 9 % de rendimiento).

30 MS3 (IEN, m/z): 559,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo \$131: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((3S,5S)-5-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$131.i. éster terc-butílico del ácido (2S,4S)-2-metil-4-{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]-piridin-2-iloxi}-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir del compuesto de la preparación C31 (183 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (110 mg; 59 % de rendimiento).

40 MS3 (IEN, m/z): 645,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,80 min.

*\$131.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((3S,5S)-5-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$131.i (106 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color blanquecino (23 mg; 26 % de rendimiento).

45 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,99 (m, 1H); 7,88 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,27 (m, 1H); 6,63 (m, 1H); 5,64 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,60 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,77 (dd, J = 7,3, 10,2 Hz, 1H); 3,62 (dd, J = 5,7, 12,6 Hz, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,12 (dd, J = 3,0, 12,6 Hz, 1H); 2,85 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,01 (m, 3H); 1,88 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,26 (m, 3H).

50 MS3 (IEN, m/z): 545,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$132: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$132.i. éster terc-butílico del ácido (R)-2-{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}-piridin-2-iloximetil}-pirrolidin-1-carboxílico:*

5 A partir del compuesto de la preparación C32 (137 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (60 mg; 32 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 645,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

*\$132.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

10 A partir del producto intermedio \$132.i (53 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color blanquecino (25 mg; 56 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 545,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$133: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

15 *\$133.i. éster terc-butílico del ácido (S)-2-{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}-piridin-2-iloximetil}-pirrolidin-1-carboxílico:*

20 A partir del compuesto de la preparación C33 (137 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma incolora (42 mg; 23 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 645,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

*\$133.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

25 A partir del producto intermedio \$133.i (38 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (22 mg; 68 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 545,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$134: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((RS)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

30 A partir del compuesto de la preparación C34 (48 mg) y el compuesto de la preparación D1 (43 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (CombiFlash, gradiente: DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (25 mg; 28 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 573,18 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

35 **Ejemplo \$135: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((2RS,3RS)-2-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$135.i. éster terc-butílico del ácido (2RS,3RS)-2-metil-3-{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}-piridin-2-iloxi}-azetidín-1-carboxílico:*

40 A partir del compuesto de la preparación C35 (46 mg) y el compuesto de la preparación D1 (35 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (44 mg; 56 % de rendimiento).  
MS1 (IEN, m/z): 631,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

*\$135.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((2RS,3RS)-2-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

45 A partir del producto intermedio \$135.i (39 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (7 mg; 22 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 531,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$136: 6-[(S)-5-(2-{3-[4-metoxi-6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

50 A partir del compuesto de la preparación C36 (28 mg) y el compuesto de la preparación D1 (21 mg) y de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2 seguido del procedimiento 1) en forma de un sólido incoloro (5 mg; 11 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 575,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplo \$137: 6-[(S)-5-(2-{3-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-pirimidin-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 C37 (10 mg) y el compuesto de la preparación D1 (7 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2 seguido del procedimiento 1) como un liofilizado de color beis (2 mg; 15 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 546,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,51 min.

10 **Ejemplo \$138: 6-[(S)-5-(2-{[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-[2,3']bipiridinil-5'-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 C38 (55 mg) y el compuesto de la preparación D1 (57 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2) en forma de un sólido de color blanquecino (21 mg; 20 % de rendimiento).

15 MS3 (IEN, m/z): 546,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

**Ejemplo \$139: 6-[(S)-5-(2-{[6'-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil-4-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 C39 (48 mg) y el compuesto de la preparación D1 (50 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (34 mg; 37 % de rendimiento).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,37-11,10 (m, 1H); 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,39 (dd, J = 4,9, 1,1 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 5,51-5,47 (m, 1H); 4,84 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,76 (dd, J = 10,0, 7,3 Hz, 1H); 2,97-2,84 (m, 1H); 2,77-2,62 (m, 4H); 2,45-2,32 (m, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,03-1,91 (m, 2H); 1,90-1,79 (m, 1H).

MS3 (IEN, m/z): 546,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

**Ejemplo \$140: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

30 A partir del compuesto de la preparación C40 (77 mg) y el compuesto de la preparación D1 (72 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (16 mg; 11 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 300,56 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

35 **Ejemplo \$141: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-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 C41 (77 mg) y el compuesto de la preparación D1 (72 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (42 mg; 29 % de rendimiento).

40 MS3 (IEN, m/z): 300,71 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$142: 6-[(RS)-5-(2-{3-[6-((S)-1-metil-piperidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

45 A partir del compuesto de la preparación C42 (31 mg) y el compuesto de la preparación D1 (29 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1), en forma de un sólido incoloro (16 mg; 28 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 300,70 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$143: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((R)-1-pirrolidin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

50 *\$143.i. éster terc-butílico del ácido (R)-3-{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]-piridin-2-iloximetil]-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir del compuesto de la preparación C43 (110 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (113 mg; 61 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 645,14 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

*\$143.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((R)-1-pirrolidin-3-ilmetoxi]-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

5 A partir del producto intermedio \$143.i (100 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (36 mg; 43 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 545,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$144: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((S)-1-pirrolidin-3-ilmetoxi]-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

10 *\$144.i. éster terc-butílico del ácido (S)-3-{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]-piridin-2-iloximetil}-pirrolidin-1-carboxílico:*

A partir del compuesto de la preparación C44 (110 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 5/3 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (124 mg; 67 % de rendimiento).

15 MS3 (IEN, m/z): 645,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

*\$144.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-((S)-1-pirrolidin-3-ilmetoxi]-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

20 A partir de el intermedio \$144.i (100 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, el se obtuvo compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (51 mg; 61 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 545,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$145: 6-[(S)-5-[2-{{6-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi]-pirazin-2-il]-piridin-2-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 C45 (45 mg) y el compuesto de la preparación D1 (46 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (46 mg; 53 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 547,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

30 **Ejemplo \$146: 6-[(S)-5-[2-{{5-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi]-pirazin-2-il]-piridin-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 C46 (50 mg) y el compuesto de la preparación D1 (51 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (41 mg; 43 % de rendimiento).

35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,19-11,24 (m, 1H); 9,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 8,43 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 5,51-5,49 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,22 (m, 1H); 3,94-3,81 (m, 2H); 3,77 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H); 2,84 (dd, J = 10,7, 6,1 Hz, 1H); 2,70-2,64 (m, 4H); 2,42-2,32 (m, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,03-1,83 (m, 3H).

MS3 (IEN, m/z): 547,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

40 **Ejemplo \$147: 6-[(S)-5-[2-{{2-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi]-pirazin-2-il]-piridin-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 C47 (50 mg) y el compuesto de la preparación D1 (51 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (38 mg; 40 % de rendimiento).

45 MS3 (IEN, m/z): 547,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

**Ejemplo \$148: 6-[(S)-5-[2-{{4-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi]-pirazin-2-il]-piridin-2-ilmetil}-amino}-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

50 A partir del compuesto de la preparación C48 (48 mg) y el compuesto de la preparación D1 (49 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (28 mg; 30 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 547,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

**Ejemplo \$149: 6-[(R)-5-(2-{3-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación C22 (40 mg) y 6-[(5R)-5-(2-aminoetil)-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona (44 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2010/041219) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (19 mg; 23 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 546,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplo \$150: 6-[(R)-5-(2-{3-[6-((S)-1-metil-pirrolidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación C21 (40 mg) y 6-[(5R)-5-(2-aminoetil)-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona (42 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2010/041219) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (36 mg; 45 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 560,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplo \$151: 6-[(R)-5-(2-{3-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:**

*\$151.i. éster terc-butílico del ácido (S)-2-{6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-6-il)-oxazolidín-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridin-2-iloximetil}-azetidín-1-carboxílico:*

A partir del compuesto de la preparación C8 (80 mg) y 6-[(R)-5-(2-aminoetil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona (66 mg; preparadas de acuerdo con el documento WO 2014/170821) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (42 mg; 47 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 631,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

*\$151.ii. 6-[(R)-5-(2-{3-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$151.i (35 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillento (15 mg; 64 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 531,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo \$152: 6-[(R)-5-(2-{3-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:**

*\$152.i. éster terc-butílico del ácido (S)-2-{6-[3-({2-[(R)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazín-6-il)-oxazolidín-5-il]-etilamino)-metil]-fenil]-piridin-2-iloximetil}-azetidín-1-carboxílico:*

A partir del compuesto de la preparación C8 (60 mg) y 6-[(5R)-5-(2-aminoetil)-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona (42 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2010/041219) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento claro (32 mg; 47 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 645,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

*\$152.ii. 6-[(R)-5-(2-{3-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazín-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$152.i (27 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (17 mg; 75 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 546,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplo \$153: 6-[(S)-5-(2-{3-[5-((S)-1-metil-pirrolidín-3-iloxi)-piridazín-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación C49 (98 mg) y el compuesto de la preparación D1 (96 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 4/1 de DCM//MeOH como disolvente y añadiendo AcOH (0,020 ml), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (39 mg; 20 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 545,97 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.



**Ejemplo \$154: 6-[(S)-5-(2-{3-[4-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$154.i. éster terc-butílico del ácido (2-{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]-piridin-4-iloxi}-etil)-carbámico:*

5 A partir del compuesto de la preparación C50 (80 mg) y el compuesto de la preparación D1 (68 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (53 mg; 38 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 605,98 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,58 min.

10 *\$154.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[4-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$154.i (50 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (25 mg; 60 % de rendimiento).

15 MS3 (IEN, m/z): 505,06 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,42 min.

**Ejemplo \$155: 6-((S)-5-{2-[(3'-(2-[bis-(2-amino-etil)-amino]-etoxi)-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$155.i. éster terc-butílico del ácido [2-((2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-{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]-etil)-amino]-etil)-carbámico:*

20 A partir del compuesto de la preparación C51 (15 mg) y el compuesto de la preparación D1 (8 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 2/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11 mg; 48 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 790,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

25 *\$155.ii. 6-((S)-5-{2-[(3'-(2-[bis-(2-amino-etil)-amino]-etoxi)-bifenil-3-ilmetil)-amino]-etil}-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$155.i (9 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (1 mg; 13 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 590,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

30 **Ejemplo \$156: 6-[(S)-5-[2-(3-[6-[2-(2-amino-etilamino)-etoxi]-piridin-2-il]-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$156.i. éster terc-butílico del ácido (2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-(2-{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]-piridin-2-iloxi}-etil)-carbámico:*

35 A partir del compuesto de la preparación C52 (138 mg) y el compuesto de la preparación D1 (79 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 2/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (58 mg; 28 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 749,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,80 min.

*\$156.ii. 6-[(S)-5-[2-(3-[6-[2-(2-amino-etilamino)-etoxi]-piridin-2-il]-bencilamino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

40 A partir del producto intermedio \$156.i (49 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (23 mg; 64 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 548,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

45 **Ejemplo \$157: 6-[(S)-5-(2-{4-(2-amino-etoxi)-[2,4']bipiridinil-2'-ilmetil}-amino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$157.i. éster terc-butílico del ácido {2-[2'-({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)-[2,4']bipiridinil-4-iloxi}-etil)-carbámico:*

50 A partir del compuesto de la preparación C53 (50 mg) y el compuesto de la preparación D1 (41 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color beis (38 mg; 43 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 606,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,61 min.

\$157.ii. 6-[(S)-5-(2-[[4-(2-amino-etoxi)-[2,4']bipiridinil-2'-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$157.i (35 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo (24 mg; 82 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 506,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,45 min.

**Ejemplo \$158: 6-[(S)-5-[2-[[4-[6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-piridin-2-ilmetil]-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

\$158.i. éster *terc-butílico* del ácido (2-{6-[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-4-il]-pirazin-2-iloxi]-etil)-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación C54 (60 mg) y el compuesto de la preparación D1 (49 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color beis (74 mg; 70 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 607,14 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

\$158.ii. 6-[(S)-5-[2-[[4-[6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-piridin-2-ilmetil]-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$158.i (65 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo (32 mg; 59 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ: 8,93 (s, 1H); 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,95 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,84 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,39 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,91 (s, 2H); 3,77 (dd, J = 7,4, 10,0 Hz, 1H); 2,95 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 2,69 (d, J = 3,5 Hz, 2H); 2,02-1,85 (m, 2H).

MS3 (IEN, m/z): 507,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,47 min.

**Ejemplo \$159: 6-[(S)-5-(2-[[5-(2-amino-etoxi)-[3,4']bipiridinil-2'-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

\$159.i. éster *terc-butílico* del ácido {2-[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]-[3,4']bipiridinil-5-iloxi]-etil)-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación C55 (80 mg) y el compuesto de la preparación D1 (65 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color naranja (58 mg; 41 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 605,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,64 min.

\$159.ii. 6-[(S)-5-(2-[[5-(2-amino-etoxi)-[3,4']bipiridinil-2'-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$159.i (51 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2) en forma de un sólido de color blanquecino (23 mg; 54 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 506,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,46 min.

**Ejemplo \$160: 6-[(S)-5-(2-[[3-[2-(2-amino-etoxi)-pirimidin-4-il]-bencilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

\$160.i. éster *terc-butílico* del ácido (2-{4-[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]-pirimidin-2-iloxi]-etil)-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación C56 (50 mg) y el compuesto de la preparación D1 (43 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (45 mg; 51 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 606,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

\$160.ii. 6-[(S)-5-(2-[[3-[2-(2-amino-etoxi)-pirimidin-4-il]-bencilamino]-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$160.i (31 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido

de color amarillento (31 mg; 93 % de rendimiento).  
MS3 (IEN, m/z): 506,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

**Ejemplo \$161: 6-[(S)-5-(2-{3-[4-(2-amino-etoxi)-6-metoxi-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

5 \$161.i. éster *terc-butílico* del ácido (2-{2-metoxi-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]-piridin-4-iloxi}-etil)-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación C57 (55 mg) y el compuesto de la preparación D1 (35 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 19:1), en forma de una espuma de color beis (29 mg; 39 % de rendimiento).  
10 MS3 (IEN, m/z): 635,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,74 min.

\$161.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[4-(2-amino-etoxi)-6-metoxi-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$161.i (25 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (20 mg; 95 % de rendimiento).  
15 MS3 (IEN, m/z): 535,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Ejemplo \$162: 6-[(S)-5-(2-{4-(2-amino-etoxi)-6-metoxi-[2,4']bipiridinil-2'-ilmetil}-amino)-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

20 \$162.i. éster *terc-butílico* del ácido {2-[6-metoxi-2'-({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)-[2,4']bipiridinil-4-iloxi}-etil)-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación C58 (25 mg) y el compuesto de la preparación D1 (20 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 19:1), en forma de una espuma de color blanquecino (25 mg; 59 % de rendimiento).  
25 MS3 (IEN, m/z): 636,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,73 min.

\$162.ii. 6-[(S)-5-(2-{4-(2-amino-etoxi)-6-metoxi-[2,4']bipiridinil-2'-ilmetil}-amino)-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$162.i (22 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (13 mg; 70 % de rendimiento).  
30 MS3 (IEN, m/z): 536,16 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,51 min.

**Ejemplo \$163: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-metilamino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

35 \$163.i. éster *terc-butílico* del ácido metil-(2-{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]-piridin-2-iloxi}-etil)-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación C59 (70 mg) y el compuesto de la preparación D1 (57 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de una espuma de color blanquecino (67 mg; 55 % de rendimiento).  
40 MS3 (IEN, m/z): 619,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

\$163.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-metilamino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$163.i (60 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (41 mg; 82 % de rendimiento).  
45 MS3 (IEN, m/z): 520,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

**Ejemplo \$164: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-metilamino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

50 \$164.i. éster *terc-butílico* del ácido metil-(2-{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]-pirazin-2-iloxi}-etil)-carbámico:

A partir del compuesto de la preparación C60 (70 mg) y el compuesto de la preparación D1 (57 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 9:1) en forma de un aceite de color amarillento (69 mg; 57 % de rendimiento).

5 MS3 (IEN, m/z): 620,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,74 min.

*\$164.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-metilamino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$164.i (60 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (31 mg; 62 % de rendimiento).

10 MS3 (IEN, m/z): 519,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,53 min.

**Ejemplo \$165: 6-[(S)-5-[2-[(4-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilmetil]-amino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

*\$165.i. (S)-(2-((6-(2-((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)pirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo:*

15 El compuesto de la preparación C61 (20 mg) y el compuesto de la preparación D1 (16 mg) se disolvieron en una mezcla 1/1 de DMF/DCM (2 ml). Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (44 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, y luego los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en EA, y la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El compuesto del título se obtuvo, después de la purificación por CC (EA, luego, EA/MeOH 9/1), en forma de un sólido incoloro (12 mg; 34 % de rendimiento).

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (s, 9H); 1,98-1,86 (m, 2H); 2,18-2,01 (m, 1H); 2,97 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 3,59 (dd, J = 11,1, 5,7 Hz, 2H); 3,81 (dd, J = 10,2, 7,5 Hz, 1H); 4,14 (s, 2H); 4,26 (dd, J = 10,5, 8,4 Hz, 1H); 4,51 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,88-4,79 (m, 1H); 5,06 (s a, 1H); 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 8,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

25 MS3 (IEN, m/z): 607,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,70 min.

*\$165.ii. 6-[(S)-5-[2-[(4-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilmetil]-amino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$165.i (10 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (31 mg; 62 % de rendimiento).

30 MS3 (IEN, m/z): 507,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

**Ejemplo \$166: 6-[(S)-5-(2-{3-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridazin-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

35 A partir del compuesto de la preparación C62 (107 mg) y el compuesto de la preparación D1 (105 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 4/1 de DCM//MeOH como disolvente y realizando la reacción en presencia de AcOH (0,022 ml), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,05), en forma de un sólido incoloro (41 mg; 20 % de rendimiento).

40 MS1 (IEN, m/z): 545,79 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

**Ejemplo \$167: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

45 A partir del compuesto de la preparación C21 (60 mg) y 6-[(S)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (62 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2010/041194) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 2/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (3,6 mg; 3 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 560,10 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplo \$168: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

50 A partir del compuesto de la preparación C20 (60 mg) y 6-[(S)-5-(2-amino-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (62 mg; preparada de acuerdo con el documento WO 2010/041194) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 2/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (16 mg; 14 % de rendimiento).

55

MS3 (IEN, m/z): 560,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo \$169: 6-[(R)-5-(2-{3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona:**

5 A partir del compuesto de la preparación C20 (60 mg) y 6-[(5R)-5-(2-aminoetil)-2-oxo-3-oxazolidinil]-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (42 mg; preparados de acuerdo con el documento WO 2010/041219) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 2/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (3,3 mg; 3 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 560,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

10 **Ejemplo \$170: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-metoxi-4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

15 A partir del compuesto de la preparación C63 (30 mg) y el compuesto de la preparación D1 (28 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2) en forma de un sólido incoloro (19 mg; 34 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,02 (s, 1H); 7,94 (dt, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,43-7,37 (m, 3H); 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 6,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 5,04-5,01 (m, 1H); 4,81 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,22 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,78 (s, 2H); 3,76-3,74 (m, 1H); 2,77 (dd, J = 10,6, 6,0 Hz, 1H); 2,70-2,62 (m, 4H); 2,36-2,31 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,81-1,76 (m, 1H).

20 MS3 (IEN, m/z): 575,14 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo \$171: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-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 C64 (80 mg) y el compuesto de la preparación D1 (76 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2) en forma de un sólido incoloro (59 mg; 41 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 559,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo \$172: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((2S\*,3S\*)-2-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

30 *\$172.i. (2S\*,3S\*)-2-metil-3-{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]-piridin-2-iloxi}-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo:*

35 A partir del compuesto de la preparación C65 (110 mg) y el compuesto de la preparación D1 (59 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1) en forma de un aceite de color amarillento (88 mg; 68 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 645,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

*\$172.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((2S\*,3S\*)-2-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

40 A partir del producto intermedio \$172.i (82 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (21 mg; 40 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 545,03 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo \$173: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((3S\*,4R\*)-4-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

45 *\$173.i. éster terc-butílico del ácido (3R\*,4S\*)-3-metil-4-{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]-piridin-2-iloxi}-pirrolidin-1-carboxílico:*

50 A partir del compuesto de la preparación C66 (100 mg) y el compuesto de la preparación D1 (74 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (Combiflash; DCM a DCM/MeOH 4:1) en forma de un aceite de color amarillento (72 mg; 44 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 645,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,80 min.

*\$173.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((3S\*,4R\*)-4-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:*

A partir del producto intermedio \$173.i (65 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se

obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (35 mg; 64 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 545,05 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

5 **Ejemplo \$174: 6-[(S)-5-(2-{3-[5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridazín-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación C67 (111 mg) y el compuesto de la preparación D1 (115 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 4/1 de DCM//MeOH como disolvente y realizando la reacción en presencia de AcOH (0,024 ml), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,05), en forma de un sólido incoloro (41 mg; 19 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 532,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,47 min.

10 **Ejemplo \$175: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((3S,5S)-1,5-dimetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:**

15 A partir del compuesto de la preparación C68 (60 mg) y el compuesto de la preparación D1 (59 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (59 mg; 52 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 559,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

20 **Ejemplo \$176: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((2S\*,3S\*)-1,2-dimetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación C69 (60 mg) y el compuesto de la preparación D1 (59 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2) en forma de un sólido de color amarillo claro (53 mg; 47 % de rendimiento).

25 MS3 (IEN, m/z): 559,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

30 **Ejemplo \$177: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((3S\*,4R\*)-1,4-dimetil-pirrolidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación C70 (45 mg) y el compuesto de la preparación D1 (40 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (31 mg; 41 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 559,12 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

35 **Ejemplo \$178: 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((2RS,3RS)-1,2-dimetil-azetidín-3-iloxi)-piridín-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación C71 (28 mg) y el compuesto de la preparación D1 (29 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido incoloro (21 mg; 39 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 545,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

40 **Ejemplo \$179: 6-[(S)-5-[2-{6-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazín-2-il]-piridín-2-ilmetil}-amino]-etil]-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:**

A partir del compuesto de la preparación C72 (13 mg) y el compuesto de la preparación D1 (14 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 1/1 de DCM//MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (9 mg; 35 % de rendimiento).

45 MS3 (IEN, m/z): 533,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

50 **Ejemplo \$180: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[5-((R)-pirrolidín-3-iloxi)-piridazín-3-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidín-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-3-ona:**

*\$180.i. (R)-3-((6-(3-(((2-((S)-2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazín-6-il)oxazolidín-5-il)etil)amino)metil)fenilo)piridazín-4-il)oxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:*

A partir del compuesto de la preparación C73 (152 mg) y el compuesto de la preparación D1 (115 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 4/1 de DCM//MeOH como disolvente y efectuando la reacción en presencia de AcOH (0,024 ml), se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (DCM a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo

(200 mg; 77 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 632,07 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

\$180.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[5-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-piridazin-3-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

5 A partir del producto intermedio \$180.i (200 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 4), en forma de un sólido incoloro (35 mg; 64 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 532,08 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

10 **Ejemplo \$181: 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridazin-3-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

\$181.i. (S)-3-((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)etil)amino)metil)fenil)piridazin-4-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo:

15 A partir del compuesto de la preparación C74 (152 mg) y el compuesto de la preparación D1 (115 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 4/1 de DCM/MeOH como disolvente y realizando la reacción en presencia de AcOH (0,024 ml), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,05), en forma de un aceite pegajoso de color pardo (138 mg; 53 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 632,11 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,70 min.

20 \$181.ii. 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-piridazin-3-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$181.i (138 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 4), en forma de un sólido de color pardo claro (100 mg; 86 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 532,02 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

25 **Ejemplo \$182: 6-[(S)-5-(2-{3-[5-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridazin-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

\$182.i. (S)-2-(((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)etil)amino)metil)fenil)piridazin-4-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo:

30 A partir del compuesto de la preparación C75 (152 mg) y el compuesto de la preparación D1 (115 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, usando, sin embargo, una mezcla 4/1 de DCM/MeOH como disolvente y realizando la reacción en presencia de AcOH (0,024 ml), se obtuvo el compuesto del título después de la purificación por CC (DCM a DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,05) en forma de un aceite pegajoso marrón (125 mg; 48 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 632,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

35 \$182.ii. 6-[(S)-5-(2-{3-[5-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridazin-3-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$182.i (125 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 4), en forma de un sólido de color pardo claro (18 mg; 17 % de rendimiento).

40 MS1 (IEN, m/z): 531,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

**Ejemplo 183: 6-[(S)-5-(2-{[3'-((1S,3R)-3-amino-ciclopentiloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

\$183.i. ((1S,3R)-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)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)ciclopentil)carbamato de terc-butilo:

45 A partir del compuesto de la preparación A22 (169 mg) y el compuesto de la preparación D1 (80 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color blanquecino (107 mg; 58 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 644,01 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

50 \$183.ii. 6-[(S)-5-(2-{[3'-((1S,3R)-3-amino-ciclopentiloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$183.i (101 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo 1, etapa 1.ii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (50 mg; 59 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 544,09 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,57 min.

**Ejemplo \$184:** (3R\*,4S\*)-6-[(S)-5-(2-{3-[6-(4-metoxi-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

5 \$184.i. éster *terc-butílico* del ácido (3R\*,4S\*)-3-metoxi-4-{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]-piridin-2-iloxi}-pirrolidin-1-carboxílico

A partir del compuesto de la preparación C12 (60 mg) y el compuesto de la preparación D1 (44 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Combiflash; gradiente DCM a DCM/MeOH 9:1), en forma de un aceite de color amarillento (65 mg; 65 % de rendimiento).

10 MS3 (IEN, m/z): 661,99 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,75 min.

\$184.ii. (3R\*,4S\*)-6-[(S)-5-(2-{3-[6-(4-metoxi-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del producto intermedio \$184.i (112 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillento (31 mg; 61 % de rendimiento).

15 MS3 (IEN, m/z): 561,04 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

**Ejemplo \$185:** 6-[(S)-5-(2-{[6'-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil-4-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 C76 (21 mg) y el compuesto de la preparación D1 /23 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, sin embargo utilizando una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillento (11 mg ; rendimiento de 27 %).

MS3 (IEN, m/z): 532,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,51 min.

25 **Ejemplo \$186:** 6-[(S)-5-(2-{[6'-1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,4']bipiridinil-2'-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 C77 (60 mg) y el compuesto de la preparación D1 (65 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, sin embargo, utilizando una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), como un sólido incoloro (18 mg; 15 % de rendimiento).

30 MS3 (IEN, m/z): 532,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

**Ejemplo \$187:** 6-[(S)-5-[2-({4-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-2-ilmetil]-amino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

35 A partir del compuesto de la preparación C79 (24 mg) y el compuesto de la preparación D1 (26 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, sin embargo, utilizando una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), como un sólido incoloro (14 mg; 30 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 533,15 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

**Ejemplo \$188:** 6-[(S)-5-(2-{[6'-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-[2,2']bipiridinil-6-ilmetil]-amino}-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

40 A partir del compuesto de la preparación C79 (16 mg) y el compuesto de la preparación D1 (17 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, sin embargo, utilizando una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), como un sólido incoloro (9 mg; 29 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 522,13 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,52 min.

45 **Ejemplo \$189:** 6-[(S)-5-[2-({2-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-4-ilmetil]-amino)-etil]-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

50 A partir del compuesto de la preparación C80 (11 mg) y el compuesto de la preparación D1 (12 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, sin embargo, utilizando una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), como un sólido incoloro (3 mg; 14 % de rendimiento).

MS3 (IEN, m/z): 533,14 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,48 min.

**Ejemplo \$190:** 6-[(S)-5-[2-({5-[6-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-pirazin-2-il]-piridin-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 C81 (80 mg) y el compuesto de la preparación D1 (87 mg) y procediendo de forma similar al Ejemplo \$102, etapa \$102.i, sin embargo, utilizando una mezcla 1/1 de DCM/MeOH como disolvente, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo claro (41 mg; 26 % de rendimiento).

5 MS3 (IEN, m/z): 533,14 [M+H<sup>+</sup>]; t<sub>R</sub> = 0,47 min.

#### Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

##### Ensayos *in vitro*.

Concentraciones inhibitorias mínimas del crecimiento bacteriano:

Procedimientos experimentales:

10 Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC; mg/l) se determinaron en caldo de cultivo Mueller-Hinton con ajuste catiónico, por un procedimiento de microdilución siguiendo la descripción proporcionada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Norma aprobada, 7<sup>a</sup> ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006).

Resultados:

15 Todos los compuestos de los ejemplos se ensayaron contra varias bacterias Gram positivas y bacterias Gram negativas. Los resultados del ensayo antibacteriano típico se proporcionan en la Tabla 1 a continuación (MIC en mg/l). *Staphylococcus aureus* A798 es una cepa resistente a múltiples fármacos (resistente a meticilina y resistente a quinolona), *Klebsiella pneumoniae* T6474 es una cepa resistente a múltiples fármacos (resistente a penicilina, cefalosporina y en particular, resistente a quinolona), mientras que *E. coli* ATCC25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 son cepas sensibles a quinolona.

20

**Tabla 1**

Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>E. coli</i> ATCC25922	MIC para <i>K. pneumoniae</i> T6474	MIC para <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
1	2	1	1	2
2	0,5	2	2	4
3	2	1	2	2
4	2	1	2	2
5	2	4	4	4
6	4	4	4	4
8	0,25	0,5	1	0,25
9	0,125	2	1	2
10	8	2	4	4
11	2	2	4	1
12	0,063	1	2	2
13	0,5	2	2	8
14	1	2	2	8
15	0,5	1	2	1
16	0,5	2	4	0,5
17	0,5	1	2	1
18	0,5	1	2	1
19	8	1	4	1

ES 2 702 214 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>E. coli</i> ATCC25922	MIC para <i>K. pneumoniae</i> T6474	MIC para <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
20	0,5	2	8	2
21	0,5	1	2	1
22	0,5	0,5	2	0,5
23	0,125	4	8	8
\$101	2	1	2	1
\$102	2	1	2	2
\$103	2	1	1	1
\$104	1	2	4	4
\$105	2	2	2	2
\$106	2	2	4	1
\$107	1	0,5	2	0,5
\$108	2	1	2	0,5
\$109	0,5	1	2	1
\$110	0,25	1	2	2
\$111	1	2	2	2
\$113	0,5	2	2	2
\$114	16	4	8	1
\$115	4	4	16	2
\$116	4	2	8	2
\$117	1	1	1	4
\$118	2	1	2	1
\$119	0,5	1	1	0,5
\$120	0,5	1	2	2
\$121	0,25	0,5	0,5	1
\$122	0,25	0,25	0,5	0,5
\$123	0,25	1	1	1
\$124	1	1	2	0,5
\$125	0,5	1	2	4
\$126	0,5	1	2	2
\$127	1	2	8	4
\$128	0,25	0,5	1	1
\$129	2	4	4	8

ES 2 702 214 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>E. coli</i> ATCC25922	MIC para <i>K. pneumoniae</i> T6474	MIC para <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
\$130	0,25	1	2	4
\$131	0,25	0,5	1	0,5
\$132	0,25	0,5	1	0,5
\$133	1	1	2	0,5
\$134	0,5	2	4	4
\$135	0,5	0,5	1	0,5
\$136	0,25	1	2	2
\$137	0,5	1	1	1
\$138	2	1	2	2
\$139	0,25	1	1	2
\$140	0,5	2	2	2
\$141	0,5	2	2	2
\$142	0,5	2	2	2
\$143	2	2	4	1
\$144	2	4	4	1
\$145	2	4	2	8
\$146	4	2	4	4
\$147	1	1	1	4
\$148	1	1	1	1
\$149	0,5	0,5	1	1
\$150	2	2	2	2
\$151	4	2	2	1
\$152	4	2	4	1
\$153	4	2	4	4
\$154	4	1	4	0,5
\$155	1	2	16	2
\$156	1	1	2	0,5
\$157	8	4	16	1
\$158	4	8	16	2
\$159	8	16	8	4
\$160	4	2	8	1
\$161	0,5	0,5	1	1

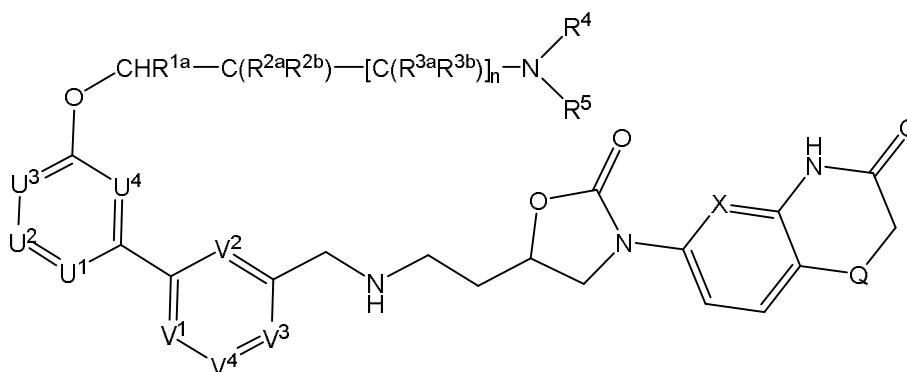
ES 2 702 214 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	MIC para <i>S. aureus</i> A798	MIC para <i>E. coli</i> ATCC25922	MIC para <i>K. pneumoniae</i> T6474	MIC para <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
\$162	1	1	1	1
\$163	0,5	0,5	2	0,5
\$164	0,5	1	1	0,5
\$165	8	4	4	2
\$166	4	2	4	4
\$167	0,25	1	1	1
\$168	1	2	2	2
\$169	0,25	1	2	2
\$170	0,25	2	4	2
\$171	0,25	1	1	1
\$172	0,5	1	2	0,5
\$173	0,5	1	2	1
\$174	2	1	2	2
\$175	0,25	2	4	4
\$176	0,25	2	2	2
\$177	0,5	2	4	4
\$178	0,125	0,5	1	1
\$179	0,5	1	1	2
\$180	> 16	16	> 16	4
\$181	16	16	> 16	4
\$182	8	16	16	16
\$183	2	4	4	4
\$184	8	4	8	2
\$185	0,125	0,5	0,5	1
\$186	0,25	0,5	1	0,5
\$187	0,5	0,5	1	0,5
\$188	1	1	2	4
\$189	0,25	1	1	2
\$190	4	2	4	4
Cipro	>8	≤ 0,016	> 8	0,25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5 en la que

n representa 0, 1, 2 o 3;

R<sup>1a</sup> representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

10 R<sup>4</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; o

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 8 miembros, anillo heterocicloalquilo bicíclico que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta y el adyacente CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> o CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> juntos forman un grupo amidina; o

R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, junto con los átomos de carbono que los portan y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos átomos, forman un anillo cicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H, y n representa 1; o

25 R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan los últimos dos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> opcional y R<sup>3b</sup> opcional representan cada uno H, n representa 0 o 1, y dicho anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente contiene un sustituyente seleccionados de OCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>; o

R<sup>2a</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los dos últimos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>3a</sup> opcional y R<sup>3b</sup> opcional representan cada uno H, R<sup>2b</sup> representa H, NH<sub>2</sub> u OH, y n representa 0, 1 o 2;

30 U<sup>1</sup> representa N o CH, U<sup>2</sup> representa N, CH, C-Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C-CN, U<sup>3</sup> representa N o CH y U<sup>4</sup> representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;

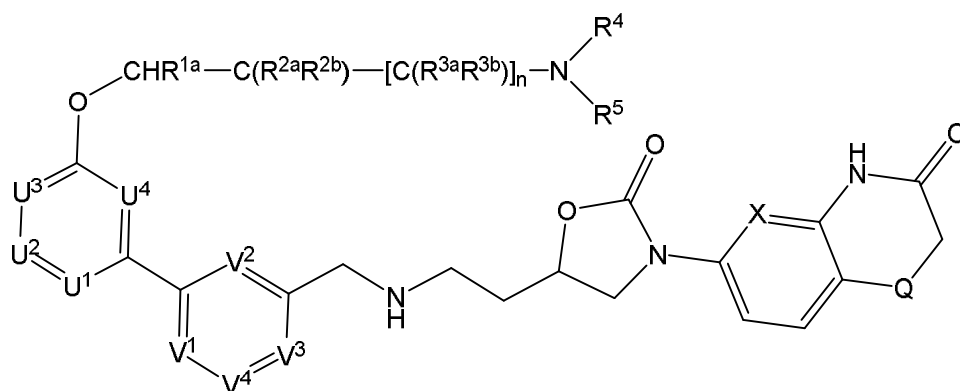
V<sup>1</sup> representa N o CH, V<sup>2</sup> representa N o CH, V<sup>3</sup> representa N o CH y V<sup>4</sup> representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;

35 X representa CH o N;

Q representa O o S;

o una sal de este compuesto.

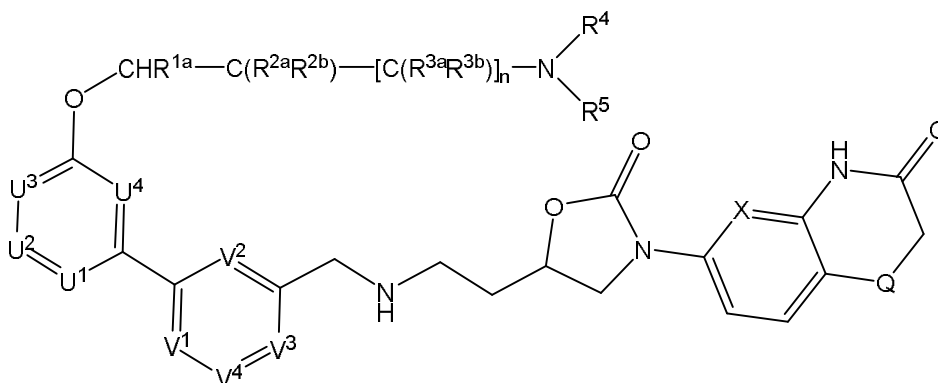
2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I<sub>A</sub>

I<sub>A</sub>

en la que

- n representa 0, 1, 2 o 3;  
 5 R<sup>1a</sup> representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de manera independiente entre sí representan H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>4</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son de manera independiente entre  
 sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 10 R<sup>5</sup> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son de manera independiente entre  
 sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; o  
 15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 8  
 miembros, anillo heterocicloalquilo bicíclico que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el  
 que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son de manera independiente entre sí H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los porta y el adyacente CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> o CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> juntos forman un grupo  
 amidina; o  
 20 R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, junto con los átomos de carbono que los portan y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos  
 átomos, forman un anillo cicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>3b</sup> representan cada uno H, y n  
 representa 1;  
 U<sup>1</sup> representa N o CH, U<sup>2</sup> representa N, CH, C-Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C-CN, U<sup>3</sup> representa N o CH y U<sup>4</sup> representa  
 N o CH, en el que se entiende que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;  
 25 V<sup>1</sup> representa N o CH, V<sup>2</sup> representa N o CH, V<sup>3</sup> representa N o CH y V<sup>4</sup> representa N o CH, en el que se  
 entiende que como máximo tres de V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo;  
 X representa CH o N;  
 Q representa O o S;  
 o una sal de este compuesto.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I<sub>B</sub>

I<sub>B</sub>

en la que

R<sup>1a</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan los

- últimos dos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  opcional y  $R^{3b}$  opcional representan cada uno H, n representa 0 o 1, y dicho anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente contiene un sustituyente seleccionados de  $OCH_3$  y  $CH_3$ ; o
- 5  $R^{2a}$  y  $R^4$  junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los últimos dos átomos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$  opcional y  $R^{3b}$  opcional representan cada uno H,  $R^{2b}$  representa H,  $NH_2$  u OH, y n representa 0, 1 o 2;
- $R^5$  representa H, alquilo ( $C_1-C_3$ ), o alquil ( $C_2-C_3$ )- $NR^{5a}R^{5b}$ , en el que  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  son de manera independiente entre sí H o alquilo ( $C_1-C_3$ );
- 10  $U^1$  representa N o CH,  $U^2$  representa N, CH, C-Oalquilo ( $C_1-C_3$ ), o C-CN,  $U^3$  representa N o CH y  $U^4$  representa N o CH, entendiéndose que como máximo tres de  $U^1$ ,  $U^2$ ,  $U^3$  y  $U^4$  pueden representar N al mismo tiempo;
- $V^1$  representa N o CH,  $V^2$  representa N o CH,  $V^3$  representa N o CH y  $V^4$  representa N o CH, en el que se entiende que como máximo tres de  $V^1$ ,  $V^2$ ,  $V^3$  y  $V^4$  pueden representar N al mismo tiempo;
- X representa CH o N;
- 15 Q representa O o S;
- o una sal de este compuesto.
4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que
- $R^{1a}$  representa H o  $CH_3$ ;
- $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  de manera independiente entre sí representan H o  $CH_3$ ;
- 20  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  de manera independiente entre sí representan H o  $CH_3$ ;
- $R^4$  representa H,  $CH_3$ , o  $CH_2CH_2NH_2$ ;
- $R^5$  representa H,  $CH_3$ , o  $CH_2CH_2NH_2$ ; y
- n representa 0, 1, 2 o 3;
- o una sal de este compuesto.
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que
- 25  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan cada uno H;
- $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo; y
- n representa 0, 1, 2 o 3;
- o una sal de este compuesto.
- 30 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que
- $R^{1a}$  representa H o  $CH_3$ ;
- $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , de manera independiente entre sí representan H o  $CH_3$ ;
- $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , de manera independiente entre sí representan H o  $CH_3$ ;
- 35  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno que los porta forman un grupo 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo; o
- $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno que los porta y el adyacente  $CR^{2a}R^{2b}$  o  $CR^{3a}R^{3b}$  juntos forman un grupo amidina; o
- $R^{1a}$  y  $R^{3a}$ , junto con los átomos de carbono que los portan y el átomo de carbono que conecta estos dos últimos átomos, forman un anillo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- 40 n representa 0, 1, 2 o 3;
- o una sal de este compuesto.
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en la que
- $R^{1a}$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono que conectan los últimos dos átomos, forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo o piperidinilo, y dicho anillo azetidínico, pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente contiene un sustituyente seleccionados de  $OCH_3$  y  $CH_3$ ;
- 45  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  representan H;
- $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan H;
- $R^5$  representa H o  $CH_3$ ; y
- n representa 0 o 1;
- o una sal de este compuesto.
- 50 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en la que
- $R^{1a}$  representa H;
- $R^{2a}$  y  $R^4$  junto con los átomos de carbono y nitrógeno que los portan y los átomos de carbono opcionales que conectan los últimos dos átomos, forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo o morfolinilo;
- 55  $R^{2b}$  representa H,  $NH_2$  u OH;
- $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan H;
- $R^5$  representa H o  $CH_3$ ; y
- n representa 0, 1 o 2;
- o una sal de este compuesto.
9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 a 8, en la que
- 60  $U^1$  representa N o CH;
- $U^2$  representa N, CH, C- $OCH_3$  o C-CN;

U<sup>3</sup> representa N o CH; y

U<sup>4</sup> representa N o CH;

entendiéndose que como máximo tres de U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup> y U<sup>4</sup> pueden representar N al mismo tiempo; o una sal de este compuesto.

- 5 10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 a 9, en la que U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o U<sup>2</sup> representa N; U<sup>1</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o U<sup>2</sup> representa C-OCH<sub>3</sub>; U<sup>1</sup>, U<sup>3</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o
- 10 U<sup>3</sup> representa N; U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>4</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o U<sup>4</sup> representa N; U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o U<sup>2</sup> y U<sup>4</sup> representan N; U<sup>1</sup>, U<sup>3</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o U<sup>4</sup> y V<sup>3</sup> representan N; U<sup>1</sup>, U<sup>2</sup>, U<sup>3</sup>, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup> y V<sup>4</sup> representan cada uno CH; o una sal de este compuesto.
11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre los siguientes:
- 15 6-[(S)-5-(2-[[3'-(2-amino-etoxi)-bifenilo-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[[3'-(2-dimetilamino-etoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[[3'-(3-amino-propoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 20 6-[(S)-5-(2-[[3'-(2-metilamino-etoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[[3'-(4-amino-butoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 25 6-[(S)-5-(2-[[3'-(2-amino-1-metil-etoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[[3'-(1*R*,3*R*)-3-amino-ciclopentiloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 30 6-[(S)-5-(2-[3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-2-oxo-5-(2-[3-[6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[3-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-piridazin-3-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 35 6-[(S)-5-(2-[3-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-3-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-2-oxo-5-(2-[3-[6-(2-piperidin-1-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-2-oxo-5-(2-[[3'-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 40 6-[(S)-5-(2-[[3'-(1-amino-ciclopropilometoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[3-[6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 45 6-[(S)-5-(2-[[6-(2-amino-etoxi)-[2,4']bipiridinil-2'-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[3-[6-((*R*)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 50 6-[(S)-5-(2-[3-[6-((*S*)-2-amino-propoxi)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[3-[2-(2-amino-etoxi)-piridin-4-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[[3'-(*S*)-1-azetidín-2-ilometoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 55 6-[(S)-2-oxo-5-(2-[[3'-(*S*)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-2-oxo-5-(2-[[3'-(pirrolidin-3-iloxi)-bifenilo-3-ilmetil]-amino]-etil)-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 60 6-[(S)-5-(2-[[3'-(*S*)-1-metil-azetidín-2-ilmetoxi)-bifenilo-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[[3'-(azetidín-3-iloxi)-bifenil-3-ilmetil]-amino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
6-[(S)-5-(2-[3-[6-(azetidín-3-ilometoxi)-piridin-2-il]-bencilamino]-etil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4*H*-pirido[3,2-



- b][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(azetidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 5 6-[(S)-5-(2-{3-[6-((S)-1-azetidín-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(1-morfolin-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(1-morfolin-3-ilmetoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 10 6-[(S)-2-oxo-5-(2-{3-[6-(piperidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-oxazolidín-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3'-(2-amino-etoxi)-5'-metoxi-bifenil-3-ilmetil}-amino)-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(R)-5-(2-{3-[6-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;  
 15 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(5-amino-pentiloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;  
 6-[(S)-5-(2-{3-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona; y  
 20 (3*S*\*, 4*S*\*)-6-[(S)-5-(2-{3-[6-(4-metoxi-pirrolidín-3-iloxi)-piridin-2-il]-bencilamino}-etil)-2-oxo-oxazolidín-3-il]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

o una sal de este compuesto.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- 25 13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención/tratamiento de una infección bacteriana.
- 30 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el uso es para la prevención/el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Staphylococcus aureus* o bacterias *Acinetobacter baumannii*.