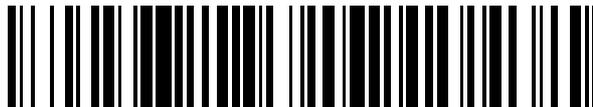


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 123**

51 Int. Cl.:
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08763320 .2**
96 Fecha de presentación: **13.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2167494**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE 3-AMINO-6-(1-AMINOETIL)-TETRAHIDROPIRANO.**

30 Prioridad:
15.06.2007 WO PCT/IB2007/052301

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.12.2011

73 Titular/es:
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:
**HUBSCHWERLEN, Christian;
RUEEDI, Georg;
SURIVET, Jean-Philippe y
ZUMBRUNN ACKLIN, Cornelia**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 123 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-amino-6-(1-amino-etil)-tetrahidropirano

5 La presente invención concierne a derivados 3-amino-6-(1-amino-etil)-tetrahidropirano, una composición farmacéutica antibacteriana que los contiene y el uso de estos compuestos en la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo infecciones bacterianas). Estos compuestos son útiles como agentes antimicrobianos efectivos contra diversos patógenos humanos y veterinarios, incluyendo, entre otros, bacterias y micobacterias Grampositivas y Gramnegativas aerobias y anaerobias.

10 El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión de selección evolutiva en los microorganismos, la que ha causado la producción de mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerban el problema del desarrollo de resistencia mediante la creación de situaciones de crecimiento lento de microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales y mediante el apoyo de reservas de largo plazo en huéspedes, por ejemplo, en pacientes inmunocomprometidos.

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

– *S. aureus* es resistente a β -lactámicos, quinolonas y ahora incluso a la vancomicina;

– *S. pneumoniae* se está haciendo resistente a la penicilina o a los antibióticos quinolona y ahora incluso a los macrólidos nuevos;

20 – Los *Enterococci* son resistentes a quinolona y a lvancomicina y los antibióticos β -lactamámicos son ineficaces contra estas cepas;

– Las *Enterobacteriaceae* son resistentes a cefalosporina y a quinolona;

– Los *P. aeruginosa* son resistentes a los β -lactámicos y a quinolona.

25 Además, la incidencia de cepas Gramnegativas resistentes a múltiples fármacos tales como las *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, crece de manera constante, y nuevos organismos tales como *Acinetobacter spp.*, que ha sido seleccionado durante terapia con los antibióticos actualmente empleados, se están convirtiendo en un real problema en las instalaciones hospitalarias. Por lo tanto, existe una alta necesidad médica por nuevos agentes antibacterianos que venzan los bacilos Gram negativos resistentes a múltiples fármacos tales como las especies *A. baumannii*, *E. coli* productores de ESBL y las especies *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* (*Clinical Infectious Diseases* (2006), 42657–68).

30 De manera adicional, los microorganismos que están causando infecciones persistentes están siendo cada vez más reconocidos como agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas severas tales como úlceras pépticas o enfermedades del corazón.

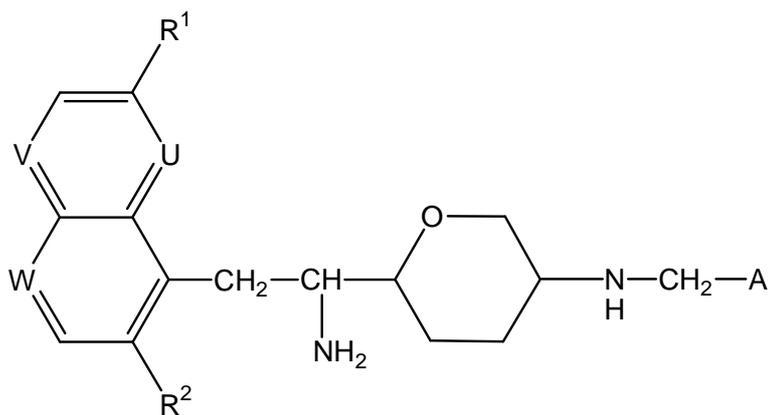
35 El documento WO 2006/032466 divulga compuestos antibacterianos que poseen casi todos los patrones estructurales de los compuestos de la presente invención, excepto sin embargo por otra parte, el grupo amino en la cadena etan-1,2-diilo que está ubicada entre el patrón quinolina o naftiridina y el patrón tetrahidropirano de las moléculas, y, por otra parte, la cadena lateral hidroximetilo o alcoxicarbonilo en el patrón quinolina cuando este patrón se encuentra presente.

40 El documento WO 2006/125974 divulga compuestos antibacterianos genéricos que pueden poseer todos los patrones estructurales de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, en este documento, no hay ejemplos concretos de un compuesto que comprenda un grupo amino en la cadena etan-1,2-diilo que está ubicada entre el patrón quinolina o naftiridina y el patrón tetrahidropirano de las moléculas.

45 Además, el documento WO 2006/046552 divulga compuestos antibacterianos similares que pueden presentar una cadena lateral hidroximetilo o alcoxicarbonilo en el patrón quinolina cuando tales patrones están presentes en las moléculas. Sin embargo, a diferencia de los compuestos de la presente invención, los compuestos antibacterianos descritos en este documento no comprenden un patrón tetrahidropirano y su patrón quinolina o naftiridina no porta un patrón 2-amino-etilo sustituido.

A continuación se presentan diversas realizaciones de la presente invención:

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



I

en la que

R¹ representa halógeno o alcoxilo;

5 U y W cada uno representa N, V representa CH y R² representa H o F, o

U y V cada uno representa CH, W representa N y R² representa H o F, o

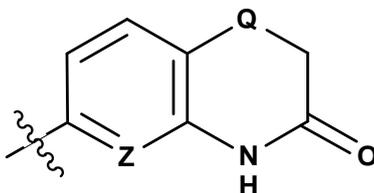
U representa N, V representa CH, W representa CH o CR^a (y de manera destacable CR^a) y R² representa H, o también, cuando W representa CH, puede representar F;

R^a representa CH₂OH o alcocarbonilo;

10 A representa el grupo CH=CH-B (estando preferentemente el grupo CH=CH-B configurado de manera (E)), un sistema heterocíclico binuclear D, un grupo fenilo que está mono-sustituido en la posición 4 por un grupo alquilo(C₁-C₄), o un grupo fenilo que está di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada uno de los dos sustituyentes es seleccionado de manera independiente desde el conjunto que consiste en alquilo(C₁-C₄) y halógeno;

B representa un grupo fenilo mono- o di-sustituido en donde cada sustituyente es un átomo halógeno;

15 D representa el grupo



en el que

Z representa CH o N, y

Q representa O o S;

20 y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un enlace doble pueden estar presentes en la configuración Z- o E- salvo que se indique de otra manera. Los compuestos de fórmula I pueden por lo tanto estar presentes como mezclas de los estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas de maneras conocidas por los expertos en la técnica.

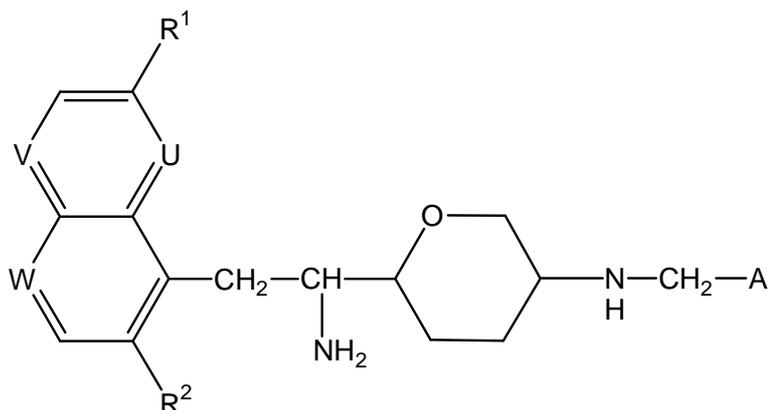
Los siguientes párrafos proveen definiciones de las diversas fracciones químicas de los compuestos de acuerdo con la invención y están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a través de la memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que otra definición expresamente presentada provea una definición más amplia o más restrictiva:

30 ❖ El término "alquilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, que contiene de uno a seis, y preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *n*-hexilo o 2,2-dimetilbutilo. El término "alquilo(C₁-C_x)" (x siendo un entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a x átomos de carbono.

35 ❖ El término "alcoxilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo de cadena recta o ramificada, que contiene de uno a seis, y preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos

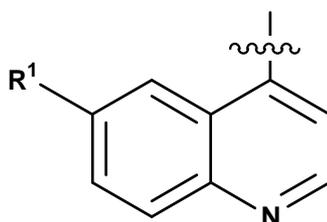
representativos de grupos alcoxilo incluyen, pero no están limitados a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo, *tert*-butoxilo o *n*-hexiloxilo. El término "alcoxilo(C₁-C_x)" se refiere a un grupo alcoxilo de cadena recta o ramificada de 1 a x átomos de carbono.

- 5 ❖ El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alcoxicarbonilo en el que el grupo alcoxilo es un grupo alcoxilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "[aloxi(C₁-C_x)]carbonilo" se refiere a un grupo alcoxicarbonilo en el que el grupo alcoxilo es un grupo alcoxilo de cadena recta o ramificada de 1 a x átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.
- 10 ❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor o bromo y más preferentemente a flúor.
- ❖ Cuando en la fórmula



A representa el radical CH=CH-B, esto significa que el terminal CH del radical CH=CH-B radical está unido al grupo CH₂.

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



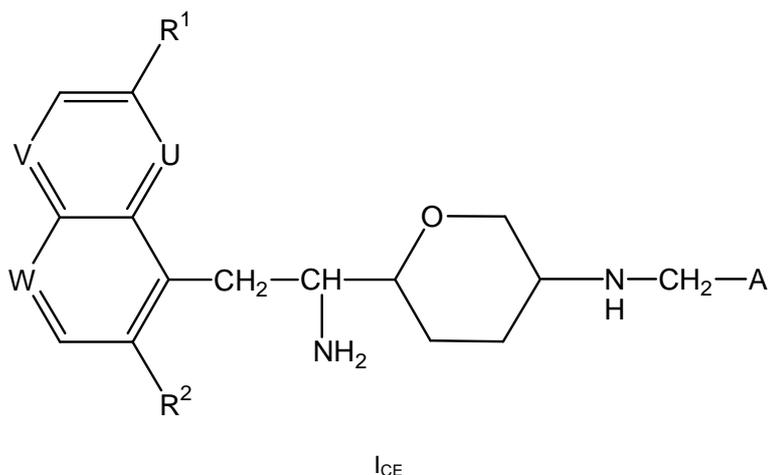
en el que R¹ representa metoxilo, es el grupo 6-metoxi-quinolin-4-ilo.

- 20 Además, el término "temperatura ambiente" tal como se emplea en este texto se refiere a una temperatura de 25 °C.

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

- 25

ii) En particular, la invención relates con compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula I_{CE}



en la que

R¹ representa halógeno (en particular flúor) o alcoxi(C₁-C₄) (en particular metoxilo);

5 U y W cada uno representa N, V representa CH y R² representa H o F, o

U y V cada uno representa CH, W representa N y R² representa H o F, o

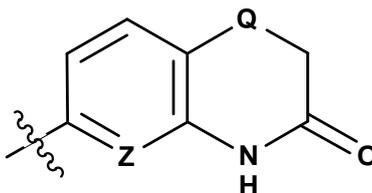
U representa N, V representa CH, W representa CH o CR^a (y de manera destacable CR^a) y R² representa H, o también, cuando W representa CH, puede representar F;

10 R^a representa CH₂OH o [alcoxi(C₁-C₄)]carbonilo (preferentemente CH₂OH o metoxicarbonilo y particularmente metoxicarbonilo);

15 A representa el grupo CH=CH-B (estando el grupo CH=CH-B preferentemente configurado de manera (E)), un sistema heterocíclico binuclear D, un grupo fenilo que está mono-sustituido en la posición 4 por un grupo alquilo(C₁-C₄) (y preferentemente por un grupo alquilo(C₁-C₂)), o un grupo fenilo que está di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada uno de los dos sustituyentes es seleccionado de manera independiente desde el conjunto que consiste en alquilo(C₁-C₄) y halógeno (y preferentemente desde el conjunto que consiste en alquilo(C₁-C₂) y flúor);

B representa un grupo fenilo di-sustituido en donde cada sustituyente es un átomo halógeno (especialmente un átomo de flúor);

D representa el grupo



20 en el que

Z representa CH o N, y

Q representa O o S;

y a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I_{CE}.

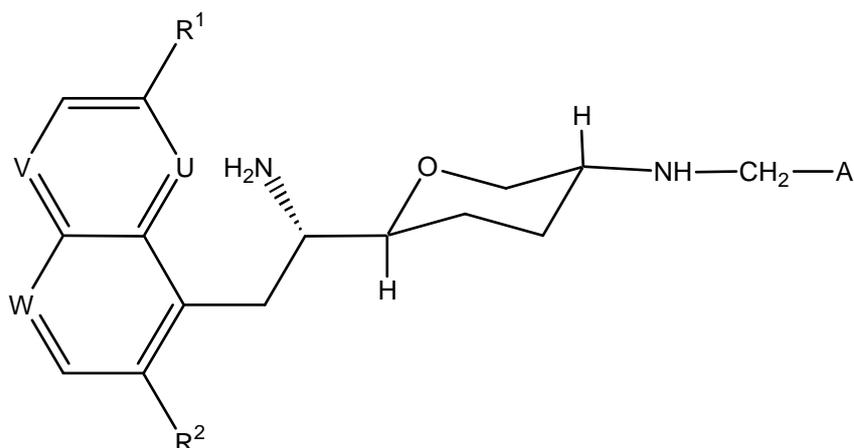
25 iii) De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se define en las realizaciones i) o ii) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que R¹ es alcoxi (C₁-C₄) o flúor (y preferentemente alcoxi(C₁-C₃), en particular metoxi o etoxi, especialmente metoxi).

iv) Otra realización preferida de la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización i), ii) o iii) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables en los cuales U y W cada uno representa N, V representa CH y R² representa H o F (y especialmente F).

30 v) Aún otra realización preferida de la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización i), ii) o iii) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables en las cuales U y V cada uno representa CH, W representa N y R² representa H o F (y especialmente F).

35 vi) Aún otra realización preferida de la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización i), ii) o iii) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables en los cuales U representa N, V representa CH, W representa CH o CR^a y R² representa H, o también, cuando W representa CH, puede representar F.

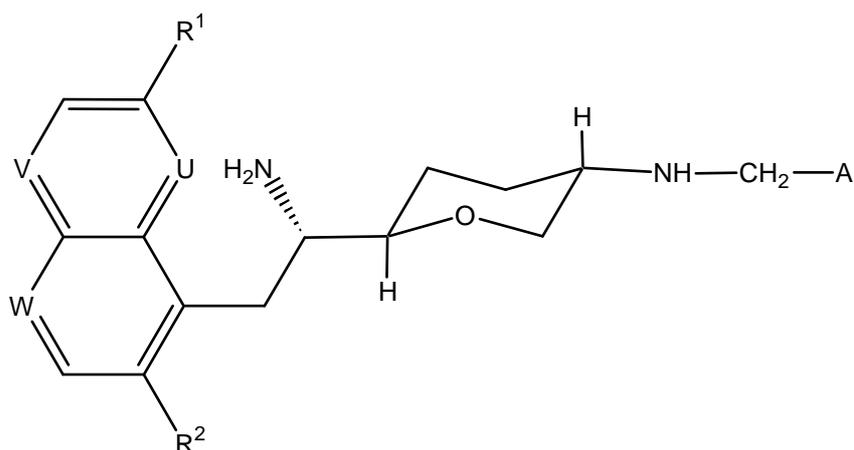
- vii) De acuerdo con una variante de la realización vi), los compuestos de fórmula I tal como se define en las realizaciones i), ii) o iii) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que U representa N, V y W cada uno representa CH y R² representa H o F (y especialmente F).
- 5 viii) De acuerdo con otra variante de la realización vi), los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización i), ii) o iii) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que U representa N, V representa CH, W representa CR^a y R² representa H.
- ix) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización viii) anterior o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que R^a representa CH₂OH o metoxicarbonilo (y especialmente CH₂OH).
- 10 x) Una realización preferida adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula I tal como se define en las realizaciones i), ii) o iii) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables en los cuales U y W cada uno representa N, V representa CH y R² representa H o F o U y V cada uno representa CH, W representa N y R² representa H o F.
- xi) De acuerdo con una primera variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se define en una de las presentaciones i) a x) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que A representa el grupo CH=CH-B.
- 15 xii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización xi) anterior o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que B representa un grupo fenilo di-sustituido en donde cada sustituyente es un átomo halógeno (especialmente un átomo de flúor).
- xiii) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización xi) anterior o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que B representa 2,5-difluoro-fenilo.
- 20 xiv) Además, los compuestos de fórmula I tal como se define en una de las presentaciones xi) a xiii) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables serán preferentemente tales que el grupo CH=CH-B está configurado de manera (E).
- xv) De acuerdo con una segunda variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se define en una de las presentaciones i) a x) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que A representa un sistema heterocíclico binuclear D.
- 25 xvi) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización xv) anterior o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que A es seleccionado desde el conjunto que consiste en 3-oxo-4H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo y 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo (y en particular 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo).
- 30 xvii) De acuerdo con una tercera variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se define en una de las presentaciones i) a x) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que A representa un grupo fenilo que está mono-sustituido en la posición 4 por un grupo alquilo(C₁-C₄), o un grupo fenilo que está di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada uno de los dos sustituyentes es seleccionado de manera independiente desde el conjunto que consiste en alquilo(C₁-C₄) y halógeno.
- 35 xviii) De acuerdo con una subvariante de dicha tercera variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización xvii) anterior o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que A representa un grupo fenilo que está mono-sustituido en la posición 4 por un grupo alquilo(C₁-C₄) (preferentemente por metilo o etilo, y de manera destacable por etilo).
- 40 xix) De acuerdo con otra subvariante de dicha tercera variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización xvii) anterior o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que A representa un grupo fenilo que está di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada uno de los dos sustituyentes es seleccionado de manera independiente desde el conjunto que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halógeno.
- 45 xx) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización xix) anterior o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que A representa un grupo fenilo que está sustituido en la posición 3 por alquilo(C₁-C₄) (preferentemente metilo) y en la posición 4 por un halógeno (preferentemente flúor).
- xxi) Además, los compuestos de fórmula I tal como se define en una de las presentaciones i) a x) anteriores o su sales farmacéuticamente aceptables en los cuales A representa 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-etil-fenilo o 2-(2,5-difluoro-fenil)-vinilo (de manera destacable los compuestos de fórmula general I en los cuales A representa 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 2-(2,5-difluoro-fenil)-vinilo, y especialmente los compuestos de fórmula general I en los cuales A representa 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo o 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo) serán particularmente preferidos.
- 55 xxii) De acuerdo con una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se define en una de las presentaciones i) a xxi) anterior o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que los dos sustituyentes que no son hidrógeno en las posiciones 2 y 5 del anillo tetrahidropirano están configurados de manera *trans*.
- 60 xxiii) De acuerdo con una variante preferida de la realización xxii) anterior, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización xxii) o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que tienen la siguiente estereoquímica:



Ia

En otras palabras, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización xix) en los cuales el átomo de carbono que porta el grupo NH₂ tiene la configuración absoluta (S) son especialmente preferidos.

- 5 xxiv) De acuerdo con otra variante de la realización xxii) anterior, los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización xxii) o su sales farmacéuticamente aceptables serán tales que tienen la siguientes estereoquímica:



Ib

- 10 xxv) Particularmente preferidos son los siguientes compuestos de fórmula I tal como se define en la realización i) o ii):

– {(3R,6S)-6-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

– {(3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

- 15 – {(3R,6S)-6-[(1R)-1-amino-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

– {(3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

- 20 – 6-(((3R,6S)-6-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

– 6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

– {(3R,6S)-6-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

- 25 – {(3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

– 6-(((3R,6S)-6-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4H-

- pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 5 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- éster metílico de ácido 8-[(2*R*)-2-amino-2-{5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- 10 – éster metílico de ácido 8-[(2*S*)-2-amino-2-{5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- 8-((*S*)-2-amino-2-[(2*S*,5*R*)-5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il)-metanol;
- 15 – [8-((*R*)-2-amino-2-[(2*S*,5*R*)-5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-2-metoxi-quinolin-5-il)-metanol;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 20 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 25 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 30 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-{(4-etil-bencil)-amina};
- ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 35 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-{(3-fluoro-4-metil-bencil)-amina};
- 40 – ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*S*,6*R*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*S*,6*R*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 45 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 50 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

– 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los primeros 31 compuestos en la lista anterior (contando desde la parte superior de la lista) y sales farmacéuticamente aceptables constituyen una subrealización particular.

xxvi) Además, los siguientes compuestos de fórmula I tal como se define en las realización i) o ii) son particularmente preferidos:

– ((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

10 – ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

– ((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

15 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

– ((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

– 6-(((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

20 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

– 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

25 – éster metílico de ácido 8-[2-amino-2-{5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;

– 8-((*S*)-2-amino-2-((2*S*,5*R*)-5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il)-metanol;

– [8-((*R*)-2-amino-2-((2*S*,5*R*)-5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il)-metanol;

30 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

– 6-(((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

35 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

– 6-(((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

– ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-(4-etil-bencil)-amina;

40 – ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

– 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

– 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-(3-fluoro-4-metil-bencil)-amina;

45 – ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

– 6-(((3*S*,6*R*)-6-[1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

50 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

– 6-(((3*R*,6*S*)-6-[1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

– 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

– 6–(((3R,6S)–6–[1–amino–2–(3–fluoro–6–metoxi–[1,5]naftiridin–4–il)–etil]–tetrahydro–piran–3–ilamino)–metil)–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona;

– 6–(((3R,6S)–6–[(1S)–1–amino–2–(3–fluoro–6–metoxi–[1,5]naftiridin–4–il)–etil]–tetrahydro–piran–3–ilamino)–metil)–4H–pirido[3,2–b][1,4]oxazin–3–ona;

- 5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los primeros 21 compuestos en la lista anterior (contando desde la parte superior de la lista) y sus sales (en particular sus sales farmacéuticamente aceptables) constituyen una subrealización particular.

- 10 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con las presentaciones i) a lxiii) son adecuados para su uso como compuestos quimioterapéuticos activos en medicina humana y veterinaria y como substancias para la preservación de materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todos los tipos de materiales orgánicos, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

- 15 Estos compuestos de acuerdo con la invención son particularmente activos en contra de bacterias y organismos similares. Por lo tanto, ellos son particularmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y la quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos así como de trastornos relacionados con infecciones bacterianas, que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis, y mastoiditis relacionadas con infección con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus* spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con infección con *Streptococcus pyogenes*, grupos C y G de estreptococos, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infecciones con *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y de los tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a los antibacterianos conocidos tales como, pero sin estar limitados a, beta-lactámicos, vancomicina, aminoglicosidas, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrolidas; infecciones y abscesos no complicados de la piel y de los tejidos blandos, y fiebre puerperal relacionadas con infección con *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos a coagulasa (i.e., *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, los grupos C–F de estreptococos (estreptococos *minute colony*), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; infecciones agudas no complicadas del tracto urinario relacionadas con infección con *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos negativos a la coagulasa, o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas de manera sexual relacionadas con infección con *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades de toxinas relacionadas con infección con *S. aureus* (intoxicación con alimentos y síndrome de shock tóxico), o estreptococos de grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con infección con *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección con *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección con *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con infección con *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad de complejo diseminado de *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con infección con *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con infección con *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección con *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con infección con viridans streptococci; tos persistente relacionada con infección con *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección con *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

- 45 Los compuestos de fórmula I de acuerdo son útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que son mediadas por bacterias tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y other Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* spp., *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes* y bacteroide spp.

- 50 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención también son útiles para el tratamiento de infecciones por protozoos causadas por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania* spp.

La presente lista de patógenos es para ser interpretada simplemente como Ejemplos y en ninguna manera como limitante.

- 55 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto fórmula I de acuerdo con la presente invención, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana y en particular una infección bacteriana causada por una de las bacterias mencionadas en los cuatro párrafos precedentes. De acuerdo con una realización particularmente preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser empleados para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por *Pseudomonas aeruginosa* o *A. baumannii*.

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

- 65 La presente invención también se relaciona con sales farmacéuticamente aceptables y composiciones y formulaciones de los compuestos de fórmula I.

Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto de fórmula I también hace referencia a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, según sea apropiado y oportuno.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición básicas y/o ácidas no tóxicas, inorgánicas u orgánicas. Se puede hacer referencia a “Salt selection for basic drugs”, *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201–

217.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el agente activo y opcionalmente portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes, y puede también contener antibióticos conocidos adicionales.

- 5 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo en una manera que sea familiar para los expertos en la técnica (ver por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y si se desea, con adyuvantes farmacéuticos habituales.

- 10 Otro aspecto de la invención concierne a un compuesto para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un derivado de acuerdo con fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, cualquier preferencia indicada por los compuestos de fórmula I (ya sea por los compuestos en sí mismos, sales de los mismos, composiciones que contengan los compuestos o las sales de los mismos, usos de los compuestos o de las sales de los mismos, etc.) se aplica *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I_{CE}.

- 15 Más aún, los compuestos de fórmula I también pueden ser empleados para propósitos de limpieza, por ejemplo, para retirar microbios patogénicos y bacterias desde instrumentos quirúrgicos o para hacer aséptica una habitación o un área. Para tales propósitos, los compuestos de fórmula I pueden ser contenidos en una formulación para una solución o para un aerosol.

- 20 Los compuestos de fórmula I pueden ser producidos de acuerdo con la presente invención empleando los procedimientos descritos a continuación en el presente documento.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Abreviaturas:

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

	Ac	acetilo
30	AcOH	ácido acético
	AD–mix α	1,4–bis(dihidroquinina)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OSO ₄ ·2H ₂ O
	AD–mix β	1,4–bis(dihidroquinidina)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OSO ₄ ·2H ₂ O
	Alloc	aliloxicarbonilo
	app.	aparente
35	aq.	acuoso
	9–BBN	9–borabicyclo[3.3.1]nonano
	BINAP	2,2'–bis–(difenilfosfino)–1,1'–binaftaleno
	a.	ancho
	Boc	terc–butoxicarbonilo
40	<i>n</i> –BuLi	<i>n</i> –butilitio
	<i>t</i> –Bu	terc–butilo
	Cbz	benciloxicarbonilo
	CC	cromatografía de columna sobre gel de sílice
	DEAD	dietil azodicarboxilato
45	1,2–DCE	1,2–dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DIAD	diisopropil azodicarboxilato
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPA	<i>N,N</i> –diisopropilamina

	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	1,2-DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
5	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforil azida
	EA	acetato de etilo
	ESI	ionización por electropulverización
	eq.	equivalente
10	éter	éter de dietilo
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	Hex	hexano
	Hept	heptano
15	HV	condiciones de alto vacío
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
	CL	cromatografía de líquidos
	LDA	diisopropilamida de litio
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
20	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MS	espectroscopia de masa
	Ms	metanosulfonilo (mesilo)
25	NBS	<i>N</i> -bromosuccimidina
	NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metil-morfolina
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(OH) ₂ /C	dihidróxido de paladio sobre carbono
30	Ph	Fenilo
	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propilo
	Pyr	piridina
	quant.	cuantitativo
	rac.	racémico
35	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SiO ₂	gel de sílice
	TEA	triethylamina
	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
40	Tf	trifluorometanosulfonilo(triflil)
	TFA	ácido trifluoroacético

THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
t _R	tiempo de retención
Ts	para-toluensulfonilo

5

Técnicas de reacción generales:

Parte 1: protección de amina:

- 10 1.1. Las aminas son usualmente protegidas como carbamatos tales como Alloc, Cbz, o Boc. Se los obtiene mediante la reacción de la amina con cloroformato de alilo o bencilo o dicarbonato de *terc-butilo* en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol.
- 1.2. También se las puede proteger como derivados *N*-bencilo mediante reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato de sodio o TEA. De manera alternativa, los derivados *N*-bencilo pueden ser obtenidos mediante aminación reductora en presencia de benzaldehído (véase la sección 7 más adelante).
- 15 1.3. También pueden ser protegidas como derivados *N*-acetilo mediante reacción con cloruro de acetilo en presencia de una base tal como carbonato de sodio o TEA o con ácido acético anhídrido en presencia de acetato sódico.
- 20 1.4. Además las aminas pueden ser protegidas como sulfonamidas mediante su reacción con cloruro de 2-nitro- o 4-nitro-fenilsulfonilo en un solvente tal como DCM o THF en presencia de una base tal como TEA o NaOH entre -10 °C y 40 °C.
- 1.5. Otras estrategias para la introducción de otros grupos protectores amina han sido descritas en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Parte 2: desprotección de amina:

- 25 2.1. Los carbamatos de bencilo se protegen mediante hidrogenólisis sobre un catalizador noble (por ejemplo, Pd/C). El grupo Boc es retirado bajo condiciones ácidas tales como HCl en un solvente orgánico tal como EA, o TFA puro o diluido en un solvente tal como DCM. El grupo alloc se elimina en presencia de tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) en presencia de un secuestrante de cationes alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestano entre 0 °C y 50 °C en un solvente tal como THF.
- 30 2.2. Las aminas *N*-bencilo protegidas se protegen mediante hidrogenólisis sobre un catalizador noble (por ejemplo, Pd(OH)₂).
- 2.3. El grupo protector *N*-acetilo es retirado bajo condiciones básicas tales como Na₂CO₃, LiOH o NaOH en MeOH o THF acuosos, o bajo condiciones ácidas tales como HCl acuoso en THF.
- 35 2.4. Las 2- o 4-nitro-fenilsulfonamidas pueden ser desprotegidas mediante el uso de tiofenol en DMF en presencia de una base tal como K₂CO₃ (véase *Tetrahedron Lett.* (1995), **36**, 6373).
- 2.5. Otros procedimientos generales para la eliminación de grupos protectores de amina han sido descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publica: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Parte 3: oxidación de un alcohol en una quetona:

- 40 Los alcoholes pueden ser transformados en sus quetonas correspondientes mediante la oxidación bajo condiciones de Swern (véase D. Swern *et al.*, *J. Org. Chem.* (1978), 43, 2480-2482), Dess Martin (véase D.B. Dess y J.C. Martin, *J. Org. Chem.* (1983), 48, 4155) o Ley (empleando perutenato de tetrapropilamonio véase *Synthesis* (1994), 7, 639-66), respectivamente.

Parte 4: reducción del grupo nitro:

- 45 Los agentes reductores típicos que se pueden usar para dicha reacción son:
- 4.1. un hidruro de metal alcalino tal como LAH o NaBH₄ en presencia de CoCl₂ o NiCl₂, o un metal tal como hierro o zinc en medio ácido (HCl o AcOH); o
- 4.2. hidrógeno sobre níquel Raney o hidrógeno o formato de amonio sobre un catalizador metal noble tal como paladio en carbón u óxido de platino.
- 50 También se pueden emplear reactivos adicionales tales como amalgama de aluminio o sulfato ferroso.

Parte 5: Reacción de Mitsunobu:

- 55 El alcohol se hace reaccionar con diferentes nucleófilos tales como ftalimida, DPPA o ácido hidrazóico, generado a partir de NaN₃ en medio ácido, en presencia de PPh₃ y DEAD o DIAD en un solvente tal como THF, DMF, DCM o 1,2-DME entre -20 °C y 60 °C según lo revisado por O. Mitsunobu, en *Synthesis* (1981), 1. En el caso particular de las aminas básicas, la reacción es llevada a cabo con las correspondientes 2- o 4-nitro-fenilsulfonamidas; la amina

libre es subsecuentemente liberada tal como se describe en el párrafo 2.4 anterior. La reacción también puede ser llevada a cabo empleando un PPh_3 en soporte polimérico.

Parte 6: Formación de mesilato, tosilato o triflato:

5 El alcohol se hace reaccionar con MsCl , TfCl o TsCl en presencia de una base tal como TEA en un solvente aprótico seco tal como Pyr, THF o DCM entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$. En el caso de triflato o mesilato, también se pueden emplear Tf_2O o Ms_2O .

Parte 7: aminación reductora

10 La reacción entre la amina y el aldehído o quetona se lleva a cabo en un sistema de solventes que permita la eliminación del agua que se forma mediante mecanismos físicos o químicos (por ejemplo, destilación del azeótropo agua-solvente o presencia de agentes de secado tales como tamices moleculares, MgSO_4 o Na_2SO_4). Tal solvente típicamente es tolueno, Hex, THF, DCM o 1,2-DCE o una mezcla de tales solventes como 1,2-DCM/MeOH. La reacción puede ser catalizada mediante trazas de ácido (usualmente AcOH). El intermediario imina es reducido con un agente de reducción adecuado (por ejemplo, NaBH_4 , NaBH(CN)_3 , o NaBH(OAc)_3 o mediante hidrogenación sobre un catalizador noble tal como Pd/C. La reacción se lleva a cabo entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $110\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción también puede llevarse a cabo en un balón. También se la puede llevar a cabo en solventes próticos tales como MeOH o agua en presencia de un complejo a picolina-borano (*Tetrahedron* (2004), **60**, 7899–7906).

Parte 8: Reacción de nitroaldol y eliminación:

20 La reacción entre el aldehído y el derivado nitro se lleva a cabo en un solvente tal como DCM o THF entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$ en presencia de un catalizador básico tal como acetato de amonio, TBAF o metilato de sodio (*Tetrahedron. Lett.* (1996), **37**, 987). En una segunda etapa, el compuesto nitroaldol intermedio es transformado en su derivado nitroalqueno correspondiente mediante la eliminación de agua o después de transformación del alcohol en su cloruro correspondiente mediante reacción con cloruro de tionilo o en su mesilato correspondiente seguido de tratamiento con una base tal como metilato de sodio. Se pueden encontrar mayores detalles en *Tetrahedron* (2001), 915–945.

25 Parte 9: Reacción de Curtius:

La reacción entre el ácido carboxílico y DPPA se lleva a cabo en un solvente inerte tal como tolueno entre $50\text{ }^\circ\text{C}$ y $110\text{ }^\circ\text{C}$. El isocianato resultante es atrapado *in situ* con un alcohol tal como alcohol bencílico, alílico o *tert*-butílico obteniéndose los carbamatos Cbz, Alloc o Boc correspondientes. De manera alternativa el isocianato puede ser hidrolizado con agua, obteniéndose la amina primaria correspondiente. Se pueden obtener detalles adicionales sobre esta reacción desde T. Shioiri, *Compendium of Organic Synthesis* (1991), **6**, 795–828.

30

Parte 10: Oxidación de alcoholes en ácidos:

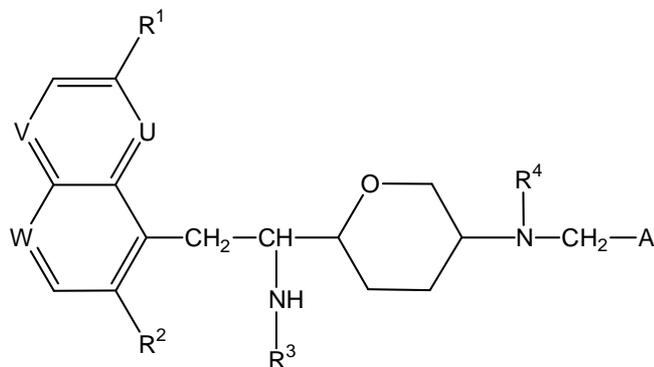
35 Los alcoholes pueden ser oxidados directamente en sus ácidos correspondientes mediante una variedad de procedimientos tal como se describe en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 2ª edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto (1999), sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados p. 1646–1648. Entre ellos, con frecuencia se usan [bis(acetoxi)yodo]benceno en presencia de TEMPO, de reactivos de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$), NaIO_4 en presencia de RuCl_3 , KMnO_4 o piridina $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Procedimientos generales de preparación:

Preparación de compuestos de fórmula I:

40 Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con la presente invención mediante

- a) Idesprotección, gracias a uno de los procedimientos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción", un compuesto de fórmula II



II

45 en la que R^1 , R^2 , U, V, W y A son como en la fórmula I y

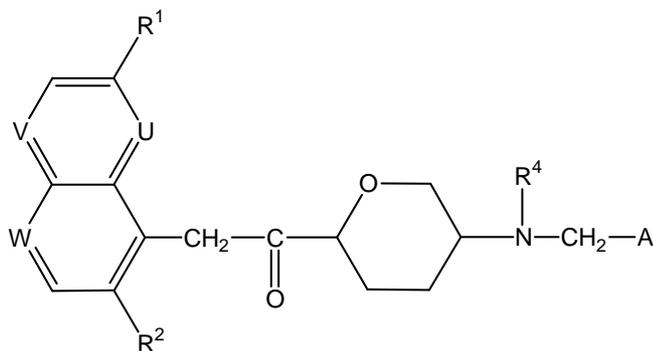
- R^3 representa un grupo amino protector tal como COOR^b , COR^c , SO_2R^d o bencilo, en donde R^b es *terc-butilo*, alilo o bencilo, R^c es alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_4$) y R^d representa 2-nitro-fenilo o 4-nitro-fenilo, y R^4 representa

hidrógeno (tales compuestos de fórmula II son referidos en adelante en este textos como “compuestos de fórmula IIa”); o

2. R^3 representa hidrógeno y R^4 representa un grupo amino protector tal como COOR^e , COR^f , SO_2R^g o bencilo, en donde R^e es *terc*-butilo, alilo o bencilo, R^f es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) y R^g representa 2-nitro-fenilo o 4-nitro-fenilo (tales compuestos de fórmula II son referidos en adelante en este texto como “compuestos de fórmula IIb”); o también

3. R^3 representa un grupo amino protector tal como COOR^b , COR^c , SO_2R^d o bencilo, en donde R^b es *terc*-butilo, alilo o bencilo, R^c es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) y R^d representa 2-nitro-fenilo o 4-nitro-fenilo, y R^4 representa un grupo amino protector tal como COOR^e , COR^f , SO_2R^g o bencilo, en e cual R^e es *terc*-butilo, alilo o bencilo, R^f es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_4$) y R^g representa 2-nitro-fenilo o 4-nitro-fenilo (tales compuestos de fórmula II son referidos en adelante en este texto como “compuestos de fórmula IIc”); o

b) mediante la reacción de un compuesto de fórmula III

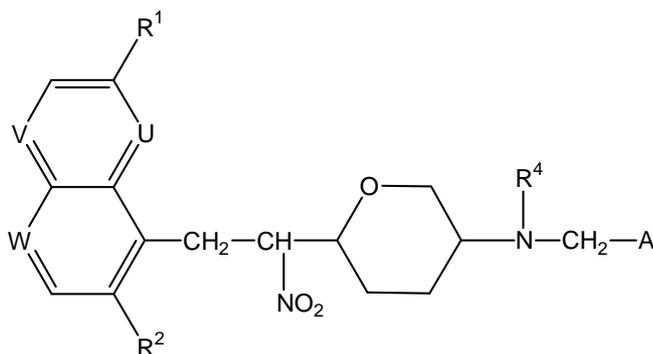


III

en la que R^1 , R^2 , U, V, W y A son como en la fórmula I y R^4 es hidrógeno o un grupo amino protector tal como se define en el párrafo a)2 anterior, con formato de amonio (reacción que es entonces preferentemente llevada a cabo empleando las condiciones descritas en la parte 3 de la sección “Técnicas generales de reacción”) o acetato de amonio, hidroxilamina, alquilo o bencilhidroxilamina en presencia de un reactivo hidruro tal como LiAlH_4 o cianoborohidruro de sodio,

y, si es aplicable, retirando el grupo protector empleando uno de los procedimientos descritos en la parte 2 de la sección “Técnicas generales de reacción”; o

c) reducción de un compuesto de fórmula IV

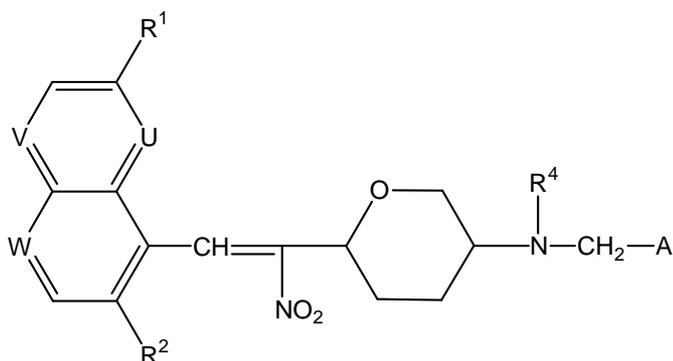


IV

en la que R^1 , R^2 , U, V, W y A son como en la fórmula I y R^4 es hidrógeno o un grupo amino protector tal como se define en el párrafo a)2 anterior siguiendo uno de los procedimientos descritos en la parte 4 de la sección “Técnicas generales de reacción”;

y, si es aplicable, retirando el grupo protector empleando uno de los procedimientos descritos en la parte 2 de la sección “Técnicas generales de reacción”; o

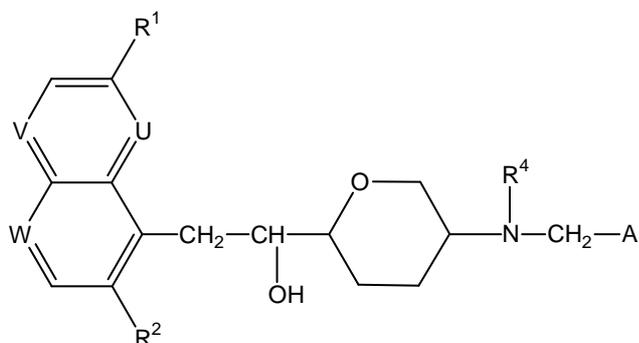
d) reducción de un compuesto de fórmula V



V

5 en la que R^1 , R^2 , U, V, W y A son como en la fórmula I y R^4 es hidrógeno o un grupo amino protector tal como se define en el párrafo a)2 anterior, siguiendo uno de los procedimientos descritos en el párrafo 4.1 de la parte 4 de la sección "Técnicas generales de reacción", y, si es aplicable, retirando el grupo protector empleando uno de los procedimientos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción"; o

e) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI

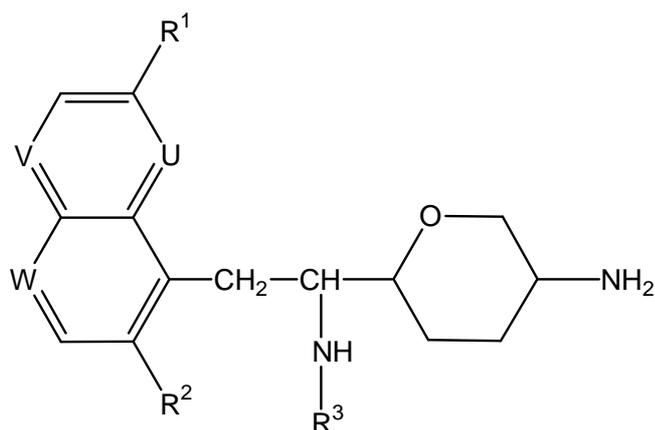


VI

10 en la que R^1 , R^2 , U, V, W y A son como en la fórmula I y R^4 es hidrógeno o un grupo amino protector tal como se define en el párrafo a)2 anterior con azida de sodio o ftalimida y posteriormente transformando la azida en una amina mediante ya sea una reacción con PPh_3 en presencia de agua o hidrogenólisis, o transformando la ftalimida en la amina correspondiente mediante reacción con hidrazina, metil hidrazina o una alquil amina tal como 3-N,N-dimetilaminopropilamina respectivamente, llevándose a cabo la reacción ya sea bajo condiciones de Mitsunobu tal como las descritas en la parte 5 de la sección "Técnicas generales de reacción" o después de transformación de la función alcohol de los compuestos de fórmula VII en un mesilato, triflato o tosilato as
15 descritos en la parte 6 de la sección "Técnicas generales de reacción", y, si es aplicable, retirando el grupo amino protector empleando los procedimientos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción" (con lo cual el grupo protector R^4 también puede ser retirado durante la reacción – por ejemplo, cuando R^4 es Cbz, será retirado si se emplea la etapa de hidrogenólisis); o

20

f) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII



16

VII

en el que R^1 , R^2 , U, V y W son como en la fórmula I y R^3 es un grupo amino protector tal como se define en el párrafo a)1 anterior con un compuesto de fórmula VIII

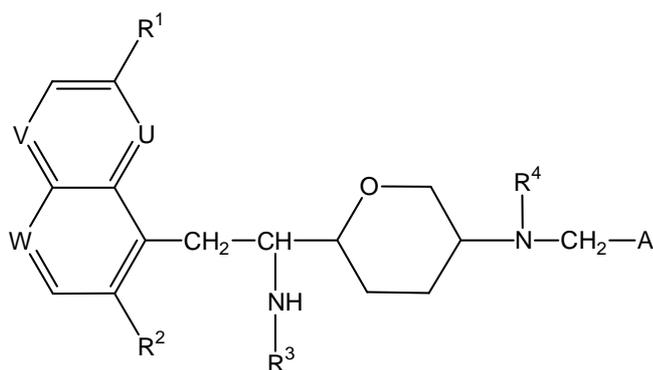
ACHO

VIII

5 en la que A es como en la fórmula I bajo condiciones de aminación reductora tal como las descritas en la parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción",

y, si está presente, retirando el grupo amino protector R^3 empleando los procedimientos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción"; o

g) transformación de un compuesto de fórmula II_{est}

II_{est}

10 en la que U representa N, V representa CH, W representa CR^a, R^a representa alcocarbonilo, R² representa H, R¹ y A son como en la fórmula I y R³ y R⁴ are tal como se define en los párrafos a)1, a)2 o a)3 anteriores en sus derivados hidroximetilo correspondientes mediante reacción con un reactivo hidruro tal como DIBAH o LiAlH₄ y posterior eliminación de los grupos protectores empleando los procedimientos descritos en la parte 2 de las "Técnicas generales de reacción".

15 Respecto de la variante d) del proceso anterior, se debe hacer notar que, como alternativa, los compuestos de fórmula V pueden ser reducidos en sus derivados nitro saturados correspondientes de fórmula IV mediante reducción del doble enlace empleando NaBH₄ en THF acuoso tal como se describe en *Tetrahedron Lett.* (2003), 7345 y pueden ser convertidos en compuestos de fórmula I mediante la reducción del derivado nitro siguiendo uno de los procedimientos descritos en el párrafo 4.1 de la parte 4 de la sección "Técnicas generales de reacción".

20 Los compuestos de fórmula I obtenidos de acuerdo con los procedimientos de preparación generales anteriormente mencionados pueden entonces, si se desea, ser convertidos en sus sales, y de manera destacable en sus sales farmacéuticamente aceptables.

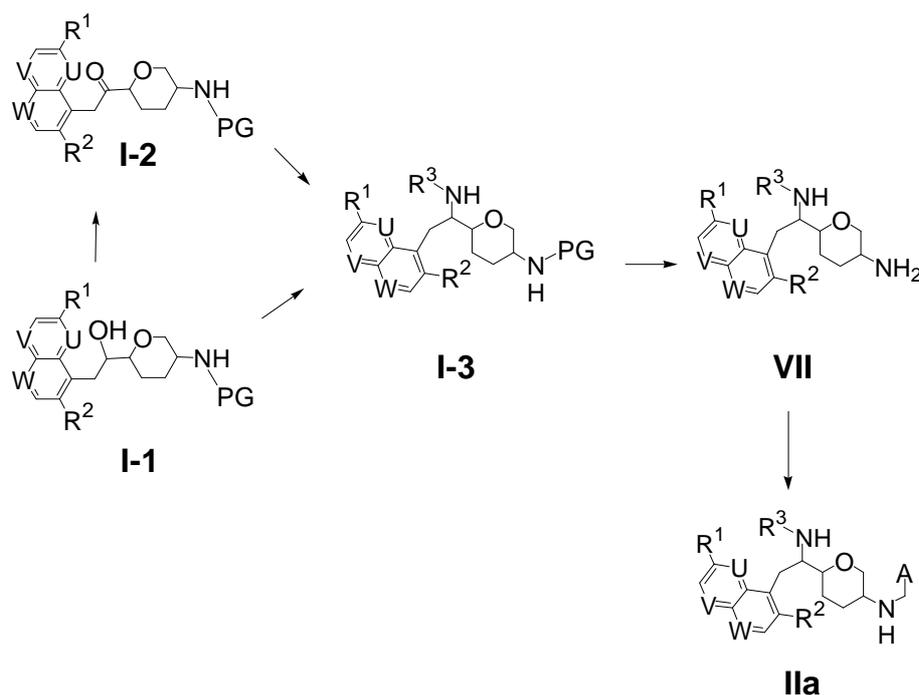
25 Los compuestos de fórmula I con una estereoquímica controlada en el carbono que porta el grupo amino libre se obtienen mediante la separación de los dos diastereómeros mediante cristalización (con un ácido quirál tal como ácido alcanfor sulfónico), mediante separación de la mezcla diastereomérica en una columna en SiO₂. Los compuestos también pueden ser obtenidos ya sea a partir de los compuestos de fórmula I-1 o II-1 descritos más adelante en los cuales la estereoquímica en el carbono que porta el grupo hidroxilo es controlada, tal como se describe en la variante e) del proceso anterior, o mediante la reducción enantio-selectiva de un compuesto de fórmula III o sus oximas o iminas correspondientes empleando por ejemplo reactivos quirales de boro tal como se revisa en *Chem. Rev.* (1993), 93, 763.

30 Los compuestos de fórmula I con una estereoquímica controlada en los carbonos en las posiciones 2 y 5 del anillo tetrahidropiranilo pueden ser obtenidos mediante la separación de los dos diastereómeros mediante cristalización (con un ácido quirál tal como ácido canfor sulfónico) o mediante separación de la mezcla diastereomérica en una columna de SiO₂. Los compuestos también pueden ser obtenidos ya sea de glucal para los compuestos de fórmula Ia o desde éster metílico de ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonil-hex-5-enoico por compuestos de fórmula Ib tal como se describe en WO 2006/032466.

Preparación de los diversos intermediarios de síntesis:

40 *Preparación de los compuestos de fórmula II*

Los intermediarios de fórmula IIa pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 1 a continuación.

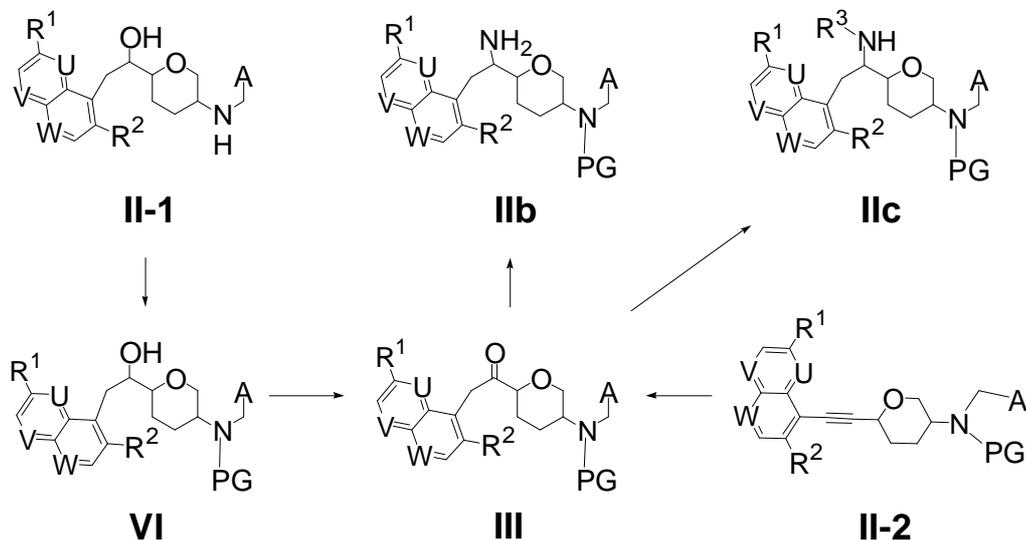


Esquema 1

En el Esquema 1, R¹, U, V, W, R² y A tienen los mismos significados que en la fórmula I, R³ es tal como se describe en la fórmula IIa y PG es un grupo amino protector tal como Cbz o Boc.

5 Los compuestos de fórmula IIa pueden ser obtenidos (Esquema 1) mediante la oxidación los compuestos de fórmula I-1 (véase el documento WO 2006/032466 y la parte 3 de la sección "Técnicas generales de reacción"), aminación reductora de las cetonas de fórmula I-2 con formato de amonio o con una alternativa de la misma (tal como se describe en el párrafo b) de la subsección "Preparación de los compuestos de fórmula I"), protección de la función amina (véase la parte 1 de la sección "Técnicas generales de reacción"; la naturaleza de R³ es seleccionada de tal manera que el grupo protector PG pueda ser retirado de manera selectiva, por ejemplo, Boc vs. Cbz), eliminación del grupo protector PG de los compuestos de fórmula I-3 para obtener los compuestos de fórmula VII y finalmente ya sea aminación reductora con un aldehído de fórmula VIII o sustitución con un halogenoide de fórmula ACH₂Hal en el que Hal es un halógeno tal como bromo o yodo. De manera alternativa, los compuestos de fórmula I-3 pueden ser obtenidos ya sea mediante sustitución del mesilato, tosilato o triflato derivado de los compuestos de fórmula I-1 seguida de reacción con azida de sodio, o mediante reacción con ácido hidrazoico o DPPA bajo condiciones de Mitsunobu (véase la parte 5 de la sección "Técnicas generales de reacción"), seguida de reducción del intermediario derivado azido en una amina mediante por ejemplo hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble o mediante el uso de PPh₃ en presencia de agua, y la protección final del grupo amina primaria.

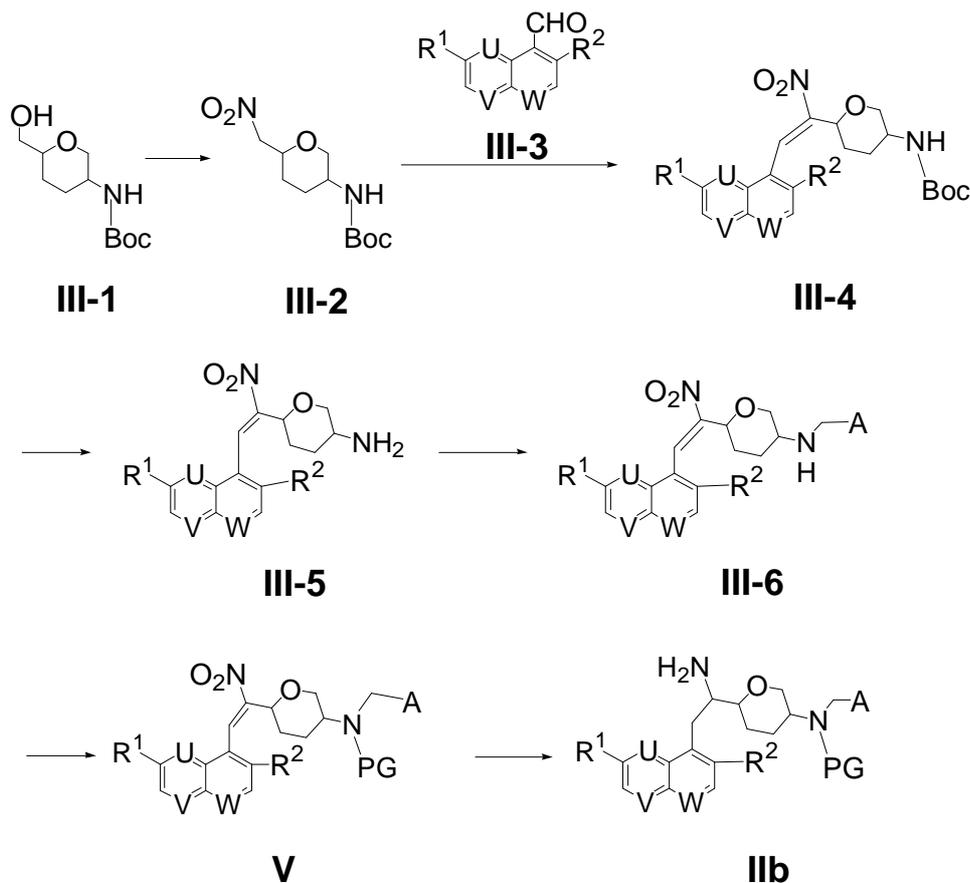
20 Los intermediario de fórmulas IIb y IIc pueden ser obtenidos tal como se resumen en los Esquemas 2 y 3 a continuación.



Esquema 2

En el Esquema 2, R^1 , R^2 , U, V, W y A tienen los mismos significados que en la fórmula I, R^3 es tal como se describe en la fórmula IIc, PG es un grupo amino protector tal como Cbz o Boc.

Los compuestos de fórmula IIb y IIc pueden ser obtenidos a partir de los derivados alcohol de fórmula II-1 (véase el documento WO 2006/032466) mediante protección del grupo amina primaria (véase la parte 1 de la sección "Técnicas generales de reacción"). El alcohol resultante de fórmula VI puede ser oxidado en la cetona correspondiente de fórmula III (véase la parte 3 de la sección "Técnicas generales de reacción") y ser hecho reaccionar bajo condiciones de aminación reductora (véase la parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción") ya sea con acetato de amonio o con una alternativa del mismo tal como se describe en la sección b) para proveer los compuestos de fórmula IIb o con bencilo o difenilmetil amina para proveer los compuestos de fórmula IIc. De manera alternativa, los compuestos de fórmula III pueden ser obtenidos mediante hidratación de los compuestos etínicos de fórmula II-2 con HgO (véase el documento WO 2006/032466).

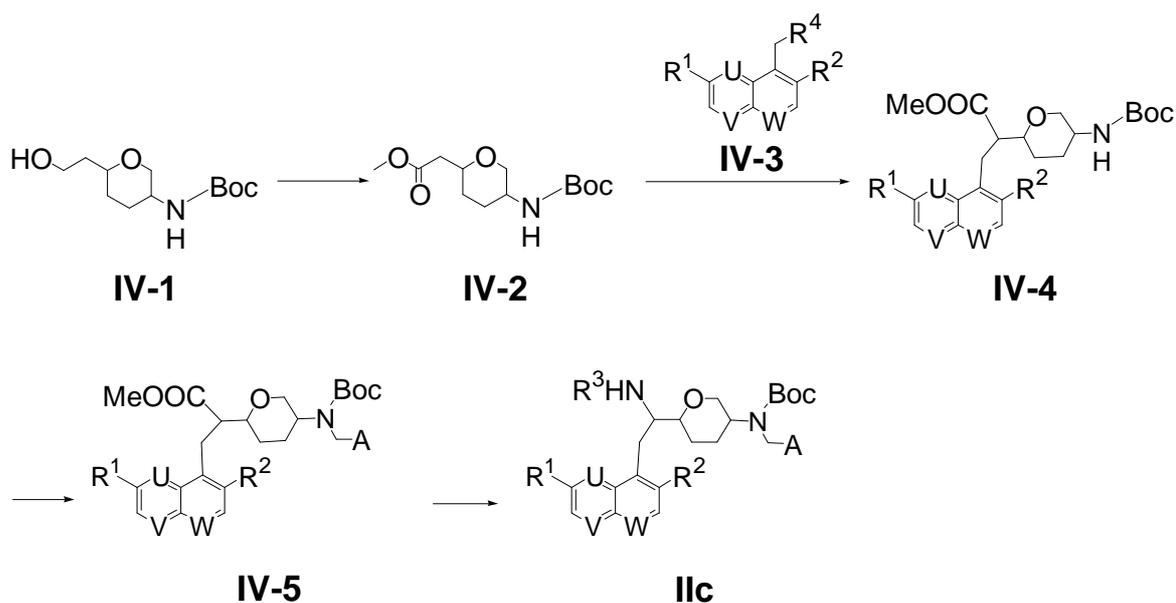


Esquema 3

En el Esquema 3, R^1 , R^2 , U, V, W y A tienen los mismos significados que en la fórmula I y PG es un grupo amino protector tal como Cbz o Boc.

Los compuestos de fórmula IIb también pueden ser obtenidos mediante reacción nitro aldol. El alcohol de fórmula III-1 (véase el documento WO 2006/032466) puede ser transformado en el derivado nitro correspondiente después de la transformación del alcohol en su correspondiente mesilato, triflato o tosilato y yoduro (véase la parte 6 de la sección "Técnicas generales de reacción") que posteriormente puede hacerse reaccionar con nitrito de sodio en un solvente polar tal como THF, DMSO o DMF entre 20°C y 80°C en presencia de una base tal como TEA o urea. El derivado nitro de fórmula III-2 puede entonces hacerse reaccionar con el aldehído de fórmula III-3 (véase la parte 8 de la sección "Técnicas generales de reacción"). El grupo Boc protector puede entonces ser retirado (véase el párrafo 2.1 de la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción") y la amina resultante de fórmula III-5 puede hacerse reaccionar con un halogeno de fórmula ACH_2Hal en la que Hal es un halógeno tal como bromuro o yoduro, después de lo cual la función amina secundaria del compuesto de fórmula III-6 puede ser protegida con un grupo amino protector (véase las partes 7 y 1 de la sección "Técnicas generales de reacción"). Finalmente el grupo nitro del compuesto de fórmula V es reducido en la amina correspondiente para obtener el compuesto de fórmula IIb (véase la parte 4 de la sección "Técnicas generales de reacción").

Los compuestos de fórmula IIc también pueden ser obtenidos mediante degradación de Curtius del éster de fórmula IV-5 (véase el esquema 4).



En el Esquema 4, R^1 , R^2 , U, V, W, X y A tienen los mismos significados que en la fórmula I, R^3 es tal como se describe en la fórmula IIc, R^4 representa halógeno tal como bromo, PG es un grupo amino protector tal como Cbz o Boc.

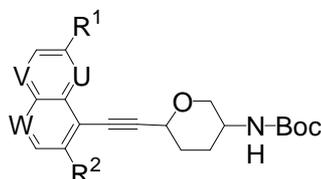
De esta manera, el derivado alcohol de fórmula IV-1 (véase el documento WO 2006/032466) puede ser oxidado en el ácido correspondiente (véase la parte 10 de la sección "Técnicas generales de reacción") y protegido como éster de metilo después de reacción con diazometano o con un sucedáneo diazometano tal como TMSCHN₂. El éster puede ser tratado con una base fuerte tal como LDA o LiHMDS entre -78 °C y -30 °C y hecho reaccionar con el halogenuro de fórmula IV-3. El grupo Boc protector resultante en el éster de fórmula IV-4 es retirado y la amina es sometida a aminación reductora con un aldehído de fórmula VIII. Finalmente el grupo protector PG es instalado obteniéndose los compuestos de fórmula IV-5. El éster es hidrolizado en su ácido correspondiente empleando una base tal como NaOH o LiOH y el ácido es sometido a una degradación de Curtius (véase la parte 9 de la sección "Técnicas generales de reacción") obteniéndose el compuesto de fórmula IIc.

Preparación de los alcoholes quirales de fórmula I-1 o II-1

Los alcoholes quirales de fórmula I-1 o II-1 requeridos para la obtención de los compuestos de fórmula I en los cuales el átomo de carbón que porta el grupo NH₂ tiene una configuración (S) absoluta pueden ser obtenidos mediante *cis*-dihidroilación de los compuestos etilénicos correspondientes con AD-mix α , seguida de hidrogenólisis del carbonato cíclico correspondiente (tal como se describe en WO 2006/032466). Si por otra parte se desea una configuración (R) absoluta, entonces se puede emplear AD-mix β en lugar de la AD-mix α .

Preparación de los compuestos de fórmula II-2

Los compuestos de fórmula II-2 pueden ser obtenidos a partir de los correspondientes derivados etilénicos de fórmula IX (véase el documento WO 2006/032466)



IX

después de la eliminación del grupo protector Boc, la aminación reductora con la eliminación posterior del grupo Boc protector, aminación reductora con el aldehído de fórmula VIII y la protección de la amina secundaria.

Preparación de los compuestos de fórmula IV

Los compuestos de fórmula IV pueden ser obtenidos mediante la reducción de los compuestos de fórmula V con un reactivo hidruro tal como NaBH₄ en un solvente tal como EtOH.

Preparación de la quinolina de partida y derivados de [1,5]-naftiridina

La quinolina de partida y los derivados de [1,5]-naftiridina de fórmula III-3 requeridos están disponibles comercialmente o pueden prepararse siguiendo procedimientos de la literatura (véase el documento WO

2006/032466). En el caso particular en el que $U = V = CH$, $W = N$, $R^1 = OMe$ y $R^2 = F$, los derivados correspondientes de fórmula III-3 pueden ser obtenidos mediante litiación de 3-fluoro-6-metoxiquinolona preparada de acuerdo con WO 02/40474 entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y apagado con DMF.

5 La quinolina de partida y los derivados de [1,5]-naftiridina de fórmula IV-3 requeridos se pueden preparar mediante la reducción de los aldehídos de fórmula III-3 con un reactivo hidruro tal como NaBH_4 en un solvente tal como THF o MeOH y la reacción posterior con una trihalogenofosfina tal como PCl_3 o PBr_3 en un solvente tal como DMF entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$.

Realizaciones concretas de la invención se describen en los ejemplos siguientes, que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar su alcance de ninguna manera.

10 Ejemplos

En la siguiente sección, salvo que se declare, el "trabajo acuoso usual" significa que después que la extracción de la fase acuosa con un solvente apropiado, las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4 , filtradas y concentradas a sequedad.

Preparación A: 6-fluoro-quinolin-4-carbaldehído:

15 A.i. 6-fluoro-quinolin-4-ol:

20 A una mezcla de 4-fluoro-anilina (25,0 g, 224,9 mmol) en EtOH (170 ml) se agregan sucesivamente ácido de Meldrum (35,69 g, 247,6 mmol) y ortoformato de trietilo (40,0 ml, 240,4 mmol). La mezcla de reacción es entonces sometida a reflujo durante 2 h 30 min. La mezcla de reacción se enfría hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y el sólido se filtra y se lava con EtOH frío. El sólido se seca empleando alto vacío para proveer 54,62 g de un polvo amarillo. A una solución hirviendo de éter de difenilo (230 g) se agrega el último sólido poco a poco durante 5 min. Se mantiene el reflujo durante 3 min adicionales y se permite que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, se agrega éter y el sólido deseado se filtra, se lava abundantemente con éter y se seca empleando alto vacío para proveer el compuesto del título como un sólido café (11,11 g, 68,1 mmol).

EM (ESI, m/z): 164,1 [M + H⁺].

25 A.ii. 4-bromo-6-fluoro-quinolina:

30 A una solución del intermediario A.i (20 g, 122,58 mmol) en DMF (130 ml), calentada a $60\text{ }^\circ\text{C}$, se agrega t ribromuro fosforoso (13 ml, 1,15 eq.). La reacción se calienta a $45\text{ }^\circ\text{C}$ durante 45 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluye con agua (200 ml). Se agrega Na_2CO_3 saturado hasta que se alcanza un pH 10. Se forma el sólido y se lo retira mediante filtración. El sólido es dispuesto en EA (200 ml) y la solución es concentrada a sequedad. El residuo se somete a cromatografía (EA) para proveer el bromuro del título como un sólido amarillento (22 g, 79% de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 8,14 (m, 1H); 7,96 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 7,81–7,73 (m, 2H).

A.iii. 6-fluoro-4-(E)-stiril-quinolina:

35 A una solución caliente ($100\text{ }^\circ\text{C}$) del intermediario A.ii (18,5 g, 81,8 mmol), K_2CO_3 (14,7 g, 106 mmol), ácido *trans*-2-fenilborónico (13,7 g, 90 mmol) en dioxano (320 ml) y agua (80 ml) se agrega Pd(PPh_3)₄ (4,77 g, 5 mol%). La mezcla resultante se agita a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante toda la noche. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con agua (300 ml). Los volátiles se retiran *in vacuo* y el residuo se dispone en EA (300 ml). Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae una vez más con EA (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando MgSO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se somete a cromatografía (EA–Hept 1:2) para proveer el compuesto del título como un sólido amarillo (17,79 g, 87% de rendimiento).

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,89 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 8,16 (dd, J = 9,5, 5,5 Hz, 1H); 7,83 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H); 7,70–7,63 (m, 4H); 7,55–7,34 (m, 5H).

A.iv. 6-fluoro-quinolin-4-carbaldehído:

45 A una mezcla del intermediario A.iii (17,7 g, 71,3 mmol) en 2-metil-2-propanol (300 ml) y agua (300 ml) se adicionó metansulfonamida (7,46 g, 78,5 mmol, 1,1 eq.) y AD-mix \square (100 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Se agrega bisulfito de sodio (107 g) poco a poco. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con EA (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando MgSO_4 y se concentran a sequedad. El residuo se dispone en acetona (400 ml) y se entibia hasta $50\text{ }^\circ\text{C}$. La solución resultante se trata con una solución de NaIO_4 (38 g, 178 mmol) en agua (100 ml). Después de agitación durante 30 min, la mezcla de reacción se diluye en agua (200 ml) y los volátiles se retiran *in vacuo*. El sólido resultante se retira mediante filtración, se lava abundantemente con agua y se seca empleando alto vacío para proveer el aldehído del título como un sólido castaño claro (10,05 g, 57,3 mmol).

50 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 10,41 (s, 1H); 9,15 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,73 (dd, J = 10,2, 2,6 Hz, 1H); 8,20 (dd, J = 9,1, 5,5 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,58 (m, 1H).

55 **Preparación B: éster *terc*-butílico de ácido (3*R*,6*S*)-[6-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-sulfonilmetil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:**

B.i. éster *terc*-butílico de ácido (3*R*,6*S*)-(6-hidroximetil-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)-carbámico:

60 Una solución de éster *terc*-butílico de ácido [(3*R*,6*S*)-6-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]-carbámico (que se obtiene de 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal tal como es descrito por H. S. Overkleeft et al. en *Eur. J. Org. Chem.* (2003), 2418–2427; 210 g) en AcOH (900 ml), agua (300 ml) y THF (300 ml) se calienta hasta $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 h. Después de enfriamiento, la mezcla se concentra a sequedad, y el residuo se dispone en EA (1 L) y

agua (300 ml). El pH se ajusta a 8 empleando NaHCO₃ sólido. La fase acuosa se extrae tres veces más con EA (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se evaporan *in vacuo*. El residuo se somete a cromatografía (EA–Hex 2–1 luego 1–0) para obtener el alcohol del título como un sólido blanco (99,5 g, 71% de rendimiento).

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 5,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 5,76 (td, J = 1,9, 10,4 Hz, 1H); 4,57 (a s, 1H); 4,20 (m, 2H); 4,11 (dd, J = 4,7, 11,1 Hz, 1H); 3,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,00 (a s, 1H), 1,45 (s, 9H).

B.ii. éster terc-butílico de ácido (3R,6S)–[6–hidroximetil–tetrahidro–piran–3–il]–carbámico:

- 10 A una solución bien agitada del intermediario B.i. (112 g, 488 mmol) en EA (1,2 L) se agrega óxido de platino (5 g). La reacción se vaporiza dos veces y se retro–rellena con hidrógeno. La reacción continúa por 3 h suministrando hidrógeno cuando es necesario. Al completarse, la mezcla de reacción se filtra a través de un taco de Celite. El filtrado se concentra a sequedad y el residuo se resuspende en diisopropiléter (200 ml) y Hept (800 ml). Después de agitación durante 1 h, la pasta se enfría hasta 0 °C durante una hora, se filtra y el sólido durante una hora, se filtra y el sólido se lava con Hept y se seca *in vacuo* para proveer el alcohol del título como un sólido blanco (104 g, 92% de rendimiento).

- 15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 4,25 (s a, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,60 (dd, J = 3,4, 11,5 Hz, 2H); 3,53 (m, 1H); 3,37 (m, 1 H); 3,02 (t, J = 10,7 Hz, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,83 (s a, 1H); 1,62 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,32 (m, 1H).

B.iii. 5–terc–butoxicarbonilamino–tetrahidro–piran–2–ilmetilo éster de ácido (2R,5S)–toluen–4–sulfónico:

- 20 A una solución enfriada a hielo del intermediario B.ii (40,9 g, 176,8 mmol) en DCM (840 ml) se agregan sucesivamente TEA (59,5 ml, 423,9 mmol), DMAP (3,01 g, 24,56 mmol) y TsCl (42,4 g, 222,4 mmol). La reacción se lleva a cabo por 4 h con calentamiento a temperatura ambiente. Se agrega NaHCO₃ acuoso saturado (350 ml). Las dos fases se separan y la fase orgánica se evapora bajo presión reducida. El residuo se diluye con EA (900 ml) y la fase orgánica se lava tres veces con CuSO₄ acuoso saturado (3 x 200 ml), solución salina (200 ml), se seca empleando MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad para proveer después de secado empleando alto vacío el tosilato del título (75,83 g, 196,7 mmol).

- 25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,20 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,96 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 3,54 (s a, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,93 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,09 (m, 1H); 1,69 (m, 1H); 1,48–1,18 (m, 2H); 1,42 (s, 9H).

B.iv. éster terc-butílico de ácido (3R,6S)–[6–(1–iodometil–tetrahidro–piran–3–il)–carbámico:

- 30 A una mezcla del intermediario B.iii. (75,83 g, 196,7 mmol) en acetona (700 ml) se agrega NaI (90,0 g, 600,4 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo 24 h. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente y se diluye con agua (500 ml). Los volátiles se retiran empleando presión reducida. El sólido es retirado mediante filtración y se lava abundantemente con agua. El sólido es dispuesto en EA (700 ml), se lo lava con agua (300 ml), se seca empleando MgSO₄, se filtra, se evapora empleando presión reducida y se seca empleando alto vacío para proveer el yoduro del título como un sólido blanco (66,6 g, 195,2 mmol).

- 35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 4,20 (s a, 1H); 4,10 (ddd, J = 2,1, 4,8, 10,8 Hz, 1H); 3,60 (s a, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,17 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 3,04 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,44–1,20 (m, 2H); 1,43 (s, 9H).

EM (ESI, m/z): 342,2 [M + H⁺].

B.v. éster terc-butílico de ácido (3R,6S)–[6–(1–fenil–1H–tetrazol–5–ilsulfanilmetil)–tetrahidro–piran–3–il]–carbámico:

- 40 A una mezcla de feniltetrazol tiol (37,50 g, 210,4 mmol) en EtOH (700 ml) se agrega KOH en polvo (14,0 g, 249,5 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 1 h y se agrega una solución del intermediario B.iv (59,40 g, 174,1 mmol) en EtOH (500 ml). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche. Se agrega agua (400 ml) y los volátiles se retiran empleando presión reducida. El sólido es retirado mediante filtración, se lava abundantemente con agua y se seca hasta peso constante para proveer el sulfuro del título como un sólido blanco (59,68 g, 152,4 mmol).

- 45 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,58 (m, 5H); 4,21 (s a, 1H); 4,07 (ddd, J = 2,1, 4,5, 10,5 Hz, 1H); 3,71–3,60 (m, 2H); 3,57 (s a, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,99 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 2,11 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,50 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,32 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 392,5 [M + H⁺].

B.vi. éster terc-butílico de ácido (3R,6S)–[6–(1–fenil–1H–tetrazol–5–sulfonilmetil)–tetrahidro–piran–3–il]–carbámico:

- 50 A una solución del intermediario B.v (59,68 g, 152,4 mmol) en THF (400 ml) y EtOH (400 ml) se agrega a temperatura ambiente una solución de molibdato de amonio (18,9 g, 15,29 mmol) en H₂O₂ acuoso 50% (87 ml, 1,53 mol). La mezcla de reacción se calienta hasta 65 °C durante 3 h, se enfría hasta temperatura ambiente y se la diluye con agua (500 ml). Los volátiles se retiran *in vacuo*. El residuo se extrae con EA (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con Na₂S₂O₃ 10% (3 x 400 ml), NaHSO₃ (saturado, 3 x 400 ml), agua (200 ml) y solución salina (200 ml), se secan empleando MgSO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El sólido se recrystaliza en EA / Hept para proveer la sulfona del título como un sólido blanco (63,72 g, 150,5 mmol).

- 55 EM (ESI, m/z): 424,4 [M + H⁺].

Preparación C: (E)–3–(2,5–difluoro–fenil)–propenal:

C.i. éster etílico de ácido (E)–3–(2,5–difluoro–fenil)–acrílico:

- 60 A una suspensión enfriada a hielo de NaH (1,13 g, 60% en dispersión oleosa, 28,2 mmol) en THF (32 ml) se agrega trietilfosfonoacetato (5,6 ml, 28,2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se

5 agrega 2,5-difluoro-benzaldehído (3,34 g, 23,5 mmol) gota a gota. Después de 30 min, se agrega. NaHSO₄ acuoso 10% (100 ml) y la mezcla se diluye con EA (150 ml). Las dos fases se separan y la fase acuosa se extracta dos veces con EA (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 ml), se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se somete a cromatografía empleando SiO₂ (Hex-EA 19-1) para obtener el éster del título como un aceite incoloro (5,0 g, 100% de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,76 (dd, J = 1,0, 16,1 Hz, 1H); 7,26-7,21 (m, 1H); 7,13-7,03 (m, 2H); 6,52 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

C.ii. (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-prop-2-en-1-ol:

10 A una solución del intermediario C.i (5,0 g, 23,5 mmol) en éter (100 ml), enfriado a 0 °C, se agrega un a solución de DIBAH (1 M en Hex, 60 ml, 60 mmol). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 40 min. Se agrega agua (6 ml) y la mezcla se agita 30 min. El sólido es retirado mediante filtración y se lava abundantemente con éter. El filtrado se concentra a sequedad para proveer el alcohol del título como un aceite incoloro (4,0 g, 98% de rendimiento).

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,15 (ddd, J = 3,1, 5,9, 9,0 Hz, 1H); 7,00 (td, J = 4,6, 9,0 Hz, 1H); 6,95-6,87 (m, 1H); 6,75 (dd, J = 1,3, 16,1 Hz, 1H); 6,45 (td, J = 5,3, 16,1 Hz, 1H); 4,38 (br d, J = 5,3 Hz, 2H); 1,63 (s, 1H).

C.iii. (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal:

20 A una solución del intermediario C.ii (1,70 g, 10 mmol) en DCM (20 ml) se agrega a temperatura ambiente, una solución de peryodano de Dess-Martin (15% en peso en DCM, 20 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Después de concentración a sequedad, el residuo se somete a cromatografía empleando SiO₂ (Hex-EA 9-1) para proveer el aldehído del título como un sólido blanco (1,06 g, 63% de rendimiento).

RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 9,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,88-7,81 (m, 1H); 7,79 (solapado dd, J = 1,4, 16,0 Hz, 1H); 7,46-7,37 (m, 2H); 6,67 (dd, J = 7,6, 16,0 Hz, 1H).

Preparación D: 3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído:

25 A una solución de DIPA (15,5 ml) en THF (300 ml), enfriada hasta -78 °C, se agrega *n*-BuLi (2,35 N en hexanos, 44 ml). La mezcla de reacción es agitada 5 min a esta temperatura antes de entibiar hasta 0 °C. La mezcla de reacción es agitada 15 min antes de enfriar hasta -78 °C. Se agrega 3-fluoro-6-metoxi-quinolina (preparada tal como se describe en FR 2004/01105, 15 g) en THF (50 ml + 10 ml de enjuague) y la mezcla se agita 3 h a -78 °C. Se agrega DMF (3 ml) rápidamente. Después de 45 min., se agrega 1-propanol (8 ml) y la mezcla se entibia hasta temperatura ambiente. La mezcla se reparte empleando agua (100 ml) y EA (200 ml). La fase acuosa se extracta con EA (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se tritura en Hept para proveer un sólido naranja (9,0 g, 51% de rendimiento).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 10,83 (s, 1 H); 8,79 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 8,48 (d, J = 2,9 Hz); 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 2,9, 9,4 Hz, 1 H); 3,98 (s, 3H).

35 **Ejemplo 1: {(3R,6S)-6-[(1RS)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(E)-2,5-difluoro-fenil]-alil]-amina:**

1.i. éster *terc-butílico* de ácido {(3R,6S)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

40 A una solución de éster *terc-butílico* de ácido {(3R,6S)-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico (preparada tal como se describe en WO 2006/032466, 0,78 g, 1,73 mmol) enfriada hasta -10 °C se agrega gota a gota DIPEA (1,03 ml, 5,90 mmol). Una solución de Pyr.SO₃ (0,684 g, 48%, 1,1 eq.) en DMSO (2 ml) se agrega gota a gota. La mezcla de reacción es agitada durante 1 h 45 a 0 °C. Los volátiles se retiran empleando presión reducida y se agrega agua (20 ml). El precipitado resultante se filtra y se seca aún más empleando alto vacío para proveer un sólido amarillo (0,518 g, 66% de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 468,0 [M + H⁺].

45 1.ii. éster *terc-butílico* de ácido {(3R,6S)-6-[(1RS)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

50 A una solución del intermediario 1.i (0,209 g, 0,52 mmol) en MeOH (3,7 ml) se agregan acetato de amonio (1 g, 13 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,038 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 41 h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se reparte empleando NaHCO₃ saturado (50 ml) y DCM-MeOH 9-1 (100 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extracta dos veces con DCM-MeOH 9-1 (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se evaporan empleando presión reducida. El residuo se purifica empleando CC (DCM-MeOH 9-1 que contiene NH₄OH acuoso al 1%) para proveer el compuesto del título (0,136 g, 63% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

EM (ESI, m/z): 403,0 [M + H⁺].

55 1.iii. éster *terc-butílico* de ácido {(3R,6S)-6-[(1RS)-1-benciloxicarbonilamino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

60 A una solución del intermediario 1.ii (0,13 g, 0,32 mmol) en acetona (1,3 ml) y agua (1,3 ml) se agregan NaHCO₃ (0,109 g, 1,29 mmol) y luego Cbz-Cl (0,050 ml, 0,36 mmol) a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa. La reacción se agita a la misma temperatura durante 1 h 30. La acetona se retira empleando presión reducida. El trabajo se lleva a cabo tal como se describe anteriormente empleando EA como solvente. El residuo se filtra empleando SiO₂ (DCM-MeOH 19-1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5%) para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,145 g, 83% de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 537,0 [M + H⁺].

1.iv. éster *benzílico* de ácido {(1*RS*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il]-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil}-carbámico:

- 5 Una solución del intermediario 1.iii (0,143 g, 0,27 mmol) en TFA (1 ml) se agió a temperatura ambiente durante 10 min y la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se repartió empleando NaHCO₃ saturado y DCM-MeOH (9-1, 50 ml). El pH se ajustó a 9 con NaOH acuoso 1 M. El trabajo se lleva a cabo tal como se describe anteriormente empleando DCM-MeOH (9-1) como solvente. Después de secado empleando HV, la amina cruda se obtiene como una goma amarillenta (0,111 g, 95% de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 437,1 [M + H⁺].

- 10 1.v. éster *benzílico* de ácido [(1*RS*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il]-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:

- 15 A una solución del intermediario 1.iv (0,111 g, 0,26 mmol) en MeOH (1,1 ml) y 1,2-DCE (3,7 ml) se añadieron tamices moleculares de 3Å (2 g) y (*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (véase la preparación C; 0,047 g, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante toda la noche. Se agregó NaBH₄ (0,110 g, 2,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de hidromatriz (tratada con NaHCO₃ saturado) y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó empleando CC (DCM-MeOH 97-3 que contiene NH₄OH acuoso al 0,3% luego 19-1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5%) para proveer el producto del título como un sólido blanco (0,077 g, 51% de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 588,8 [M + H⁺].

- 20 1.vi. {(3*R*,6*S*)-6-[(1*RS*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina:

- 25 Una solución del intermediario 1.v (0,073 g, 0,12 mmol) en TFA (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 32 días. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se trabaja tal como se describe en la etapa 2.vi. El residuo se purifica empleando CC (DCM-MeOH 19-1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5% luego 9-1 que contiene NH₄OH acuoso al 1%) para proveer el compuesto del título como una goma incolora (0,039 g, 68% de rendimiento). Este compuesto se obtiene como una mezcla equimolar de los epímeros.

- 30 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 4,2 Hz, 0,5H); 7,54 (d, J = 4,2 Hz, 0,5H); 7,47 (m, 1H); 7,27-7,20 (m, 2H); 7,12 (m, 1H); 6,61 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 6,48 (td, J = 5,1, 16,2 Hz, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,52 (dd, J = 3,2, 12,6 Hz, 0,5H); 3,41-3,36 (m, 2,5H); 3,14-3,05 (m, 2H); 2,98-2,90 (m, 2H); 2,81 (m, 0,5H); 2,51 (solapado m, 0,5H); 2,06 (m, 1H); 1,85 (m, 0,5H); 1,70 (m, 0,5H); 1,66-1,41 (m, 4H); 1,30-1,11 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 455,2 [M + H⁺].

Ejemplo 2: {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(*E*)-2,5-difluoro-fenil]-alil]-amina:

- 35 2.i. éster *terc-butílico* de ácido {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

- 40 A una mezcla de éster *terc-butílico* de ácido {(3*R*,6*S*)-6-[(*E*)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico (preparada tal como se describe en WO 2006/032466, 15,1 g, 39,1 mmol) en 2-metil-2-propanol (190 ml), agua (200 ml) y EA (10 ml) se agregan sucesivamente a temperatura ambiente metansulfonamida (3,7 g) y AD-mix □ (55 g). La reacción se lleva a cabo por durante toda la noche. A la mezcla de reacción se entonces agregado bisulfito de sodio (60 g) poco a poco. Después de agitación durante 30 minutos, las dos fases se separan y la fase acuosa se extracta con EA (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se somete a cromatografía (DCM-MeOH 19-1) para obtener el diol del título como una espuma blancuzca (12,2 g).

- 45 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,80 (s a, 1H); 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 5,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 5,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 4,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,79 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 2,99 (t, J = 10,6 Hz, 1H); 1,99-1,87 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,35-1,15 (m, 2H).

- 50 2.ii. éster *terc-butílico* de ácido {(3*R*,6*S*)-6-[(4*S*,5*S*)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-oxo-[1,3]dioxolan-4-il]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

- 55 A una solución enfriada a hielo del intermediario 2.i (12,2 g, 29,08 mmol) en DCM (150 ml) se agregan Pyr (14 ml) y trifósgeno (4,31 g, 14,54 mmol). La mezcla de reacción es agitada a la misma temperatura durante 30 min. y se agrega NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). Las dos fases se decantan y la fase acuosa se extracta con DCM (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo es co-evaporado dos veces con tolueno. El residuo se purifica empleando CC (DCM-MeOH 19-1) para obtener el carbonato del título como una espuma incolora (13,0 g, 99% de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 445,9 [M + H⁺].

3.iii. éster *terc-butílico* de ácido {(3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

- 60 A una solución del intermediario 2.ii (13,00 g, 29,08 mmol) en EA (300 ml) se agrega Pd 10%/C (9,0 g). La reacción se agita 6 h bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se diluye con EA (450 ml) y MeOH (50 ml) y se agita 15 min. El catalizador es entonces retirado mediante filtración y el filtrado es concentrado a sequedad. El

residuo se somete a cromatografía (DCM–MeOH 19–1) para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (5,9 g, 50% de rendimiento).

5 RMN de ^1H (d_6 –DMSO) δ : 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H); 4,02 (s, 3H); 3,88–3,79 (m, 2H); 3,61 (dd, J = 3,4, 13,1 Hz, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,94 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,88 (dd, J = 9,2, 13,5 Hz, 1H); 1,92–1,85 (m, 2H); 1,45–1,32 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).

2.iv. éster bencílico de ácido $\{(3R,6S)\text{-}6\text{-}[(1R)\text{-}1\text{-hidroxi-}2\text{-}(6\text{-metoxi-}[1,5]\text{naftiridin-}4\text{-il})\text{-etil}]\text{-tetrahidro-piran-}3\text{-il}\}\text{-carbámico}$:

10 Una solución del intermediario 2.iii (5,9 g, 14,62 mmol) en TFA (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se diluye en NaHCO_3 saturado (100 ml). El pH se ajusta a 12 agregando NaOH 6 M. La fase acuosa se extrae cinco veces con DCM–MeOH (9–1, 5 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 ml), se secan empleando Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad para proveer la amina intermediaria como un sólido blancuzco (4,3 g, 96% de rendimiento).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,07 (s, 3H); 4,00 (ddd, J = 1,8, 4,1, 10,3 Hz, 1H); 3,90 (td, J = 3,0, 7,2 Hz, 1H); 3,55 (dd, J = 7,3, 13,8 Hz, 1H); 3,30 (dd, J = 2,9, 13,8 Hz, 1H); 3,03 (ddd, J = 2,1, 6,7, 10,3 Hz, 1H); 2,95 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,82 (m, 1H); 2,11–1,93 (m, 2H); 1,50 (m, 1H); 1,40 (s a, 3H); 1,12 (m, 1H).

20 El último sólido (4,3 g) se dispone en acetona (100 ml) y agua (50 ml), y la solución se enfría hasta 0 °C. Se agregan NaHCO_3 (2,4 g) y Cbz–Cl (2,3 ml). La mezcla se agita 5 h a temperatura ambiente. El solvente se evapora y el sólido se retira mediante filtración. El sólido se diluye en DCM–MeOH 9–1 (200 ml) y se lava con agua (50 ml). La fase orgánica se concentra entonces a sequedad y el residuo se purifica mediante CC (DCM–MeOH 97–3) para obtener el alcohol del título como un sólido blanco (5,3 g, 85% de rendimiento).

25 RMN de ^1H (d_6 –DMSO) δ : 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,40–7,29 (m, 5H); 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,22 (solapado m, 1H); 5,01 (Sistema AB, J = 12,6 Hz, Δ = 0,049 ppm, 2H); 4,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,02 (s, 3H); 3,89–3,84 (m, 2H); 3,61 (dd, J = 3,3 Hz, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,97 (t, J = 10,6 Hz, 1H); 2,88 (dd, J = 8,9, 13,2 Hz, 1H); 1,98–1,86 (m, 2H); 1,48–1,34 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 438,0 [M + H⁺].

2.v. éster bencílico de ácido $\{(3R,6S)\text{-}6\text{-}[(1S)\text{-}1\text{-azido-}2\text{-}(6\text{-metoxi-}[1,5]\text{naftiridin-}4\text{-il})\text{-etil}]\text{-tetrahidro-piran-}3\text{-il}\}\text{-carbámico}$:

30 A una mezcla del intermediario 2.iv (4,32 g, 10 mmol) y PPh_3 (3,24 g, 12,38 mmol) en THF (70 ml), enfriada hasta –10 °C, es adicionado gota a gota DPPA (2,67 ml, 12,38 mmol) y luego DIAD (2,65 ml, 13,3 mmol). La mezcla de reacción es entonces entibiada a 0 °C y se agrega DCM (5 ml). La reacción se lleva a cabo por 2 h. Se agregan NaHCO_3 saturado (150 ml) y EA (150 ml). La fase acuosa se extrae con EA (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se somete a cromatografía (Hept–EA 1–2) para obtener la azida del título como un sólido blanco (3,7 g). El compuesto está contaminado con algo de óxido de trifenilfosfina.

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,46–7,43 (m, 5H); 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,11 (s a, 2H); 4,48 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,92 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,60 (dd, J = 6,0, 12,6 Hz, 1H); 3,37 (dd, J = 8,1, 12,6 Hz, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,02 (t, J = 10,7 Hz, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,90–1,69 (m, 2H); 1,33 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 462,8 [M + H⁺].

2.vi. éster bencílico de ácido $\{(3R,6S)\text{-}6\text{-}[(1S)\text{-}1\text{-amino-}2\text{-}(6\text{-metoxi-}[1,5]\text{naftiridin-}4\text{-il})\text{-etil}]\text{-tetrahidro-piran-}3\text{-il}\}\text{-carbámico}$:

45 A una solución del intermediario 2.v (3,7 g, 8 mmol) en THF (90 ml) se agrega PPh_3 (3,15 g, 12 mmol). La mezcla se calienta a 60 °C durante 30 min, y se agrega agua (10 ml). La reacción se lleva a cabo por durante toda la noche. Después de enfriamiento, el solvente se retira *in vacuo*. El residuo se reparte empleando agua (50 ml) NaOH 1 M (10 ml) y EA (100 ml). La fase acuosa se extrae aún más dos veces con EA (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina (50 ml), se secan empleando Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se somete a cromatografía (DCM–MeOH 9–1 que contiene NH_4OH acuoso al 1%) para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (2,4 g, 68% de rendimiento).

50 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,70 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,40–7,35 (m, 5H); 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,14 (s a, 2H); 4,52 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,09 (s, 3H); 3,73 (m, 1H); 3,57–3,47 (m, 2H); 3,35 (m, 1H); 3,15 (ddd, J = 2,3, 5,3, 10,8 Hz, 1H); 3,05 (t, J = 10,7 Hz, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,90–1,66 (m, 2H); 1,51 (s a, 2H); 1,42–1,30 (m, 1H).

55 EM (ESI, m/z): 436,6 [M + H⁺].

2.vii. éster bencílico de ácido $\{(3R,6S)\text{-}6\text{-}[(1S)\text{-}1\text{-terc-butoxicarbonilamino-}2\text{-}(6\text{-metoxi-}[1,5]\text{naftiridin-}4\text{-il})\text{-etil}]\text{-tetrahidro-piran-}3\text{-il}\}\text{-carbámico}$:

60 A una solución del intermediario 2.vi (2,0 g, 4,58 mmol) en DCM (30 ml) se agrega una solución de Boc_2O (1,5 g) en DCM (10 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 min. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se tritura en Hept y el sólido se seca empleando alto vacío para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (2,15 g, 4 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,68 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 7,39–7,36 (m, 5H); 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,13 (solapado m, 1H); 5,11 (m, 2H); 4,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,17 (solapado m, 2H); 4,13

(s, 3H); 3,66 (m, 1H); 3,51 (dd, J = 7,8, 12,3 Hz, 1H); 3,33 (dd, J = 6,8, 12,3 Hz, 1H); 3,22 (m, 1H); 2,95 (t, J = 10,7 Hz, 1H); 2,09 (m, 1H); 1,73–1,55 (m, 2H); 1,32 (s, 9H); 1,27 (solapado m, 1H).

2.viii. éster *terc-butílico* de ácido {(1S)-1-[(2S,5R)-5-amino-tetrahydro-piran-2-il]-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil}-carbámico:

- 5 A una solución del intermediario 2.vii (2,15 g, 4 mmol) en EA (180 ml) y MeOH (20 ml) se agrega Pd(OH)₂ 20%/C (humectado, 1,9 g). La reacción se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se retira *in vacuo* y el filtrado se concentra a sequedad para proveer el compuesto del título como una espuma incolora (1,54 g, 95% de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 403,0 [M + H⁺].

- 10 2.ix. éster *terc-butílico* de ácido [(1S)-1-[(2S,5R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahydro-piran-2-il]-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:

- 15 A partir del intermediario 2.viii (0,078 g, 0,19 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,033 g, 1 eq.), y empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.v, se obtiene el compuesto del título como un aceite amarillo (0,064 g, 59% de rendimiento). El compuesto es purificado mediante CC empleando DCM–MeOH 9–1 que contiene NH₄OH acuoso al 1% como un eluyente.

EM (ESI, m/z): 554,9 [M + H⁺].

2.x. {(3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahydro-piran-3-il}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina:

- 20 Una solución del intermediario 2.ix (0,06 g, 0,1 mmol) en TFA (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 20 min. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se reparte empleando DCM–MeOH (9–1, 20 ml) y NaHCO₃ saturado (10 ml). La fase acuosa se extrae tres veces más con la misma mezcla (3 x 20 ml). Los extractos combinados se concentran a sequedad y el residuo se somete a cromatografía (DCM–MeOH 9–1 que contiene NH₄OH acuoso al 1%) y el residuo se tritura en éter–pentano para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (0,03 g, 61% de rendimiento).

- 25 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,10 (m, 1H); 6,61 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 6,48 (td, J = 5,2, 16,1 Hz, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,42–3,36 (m, 3H); 3,12–3,04 (m, 2H); 2,97–2,88 (m, 2H); 2,53 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,72–1,45 (m, 5H); 1,17 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 455,0 [M + H⁺].

- 30 **Ejemplo 3: {(3R,6S)-6-[(1R)-1-amino-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahydro-piran-3-il}-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina:**

3.i. éster *terc-butílico* de ácido {(3R,6S)-6-[(E)-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-vinil]-tetrahydro-piran-3-il}-carbámico:

- 35 A una mezcla del compuesto de la Preparación B (7,0 g, 16,52 mmol) y 6-fluoro-quinolin-4-carbaldehído (3,04 g, 17,35 mmol) en 1,2-DME (80 ml), enfriada hasta –78 °C se agrega gota a gota durante 30 min., una solución de KHMDS (0,5 M en tolueno, 56 ml). La mezcla de reacción es entonces agitada 1 h a esta temperatura antes de entibiar hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se agrega solución salina (100 ml). Las dos fases se decantan y la fase acuosa se extrae dos veces con EA (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina (50 ml), se secan empleando MgSO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se tritura en éter–Hept 1–1 para proveer después de filtración y secado empleando alto vacío el compuesto del título como un sólido castaño claro (4,2 g, 68% de rendimiento).

- 40 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,80 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 8,07 (dd, J = 5,9, 8,9 Hz, 1H); 7,96 (dd, J = 2,9, 10,8 Hz, 1H); 7,63–7,69 (m, 2H); 7,30 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,60 (dd, J = 5,6, 15,8 Hz, 1H); 3,29 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,08 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 1,91 (m, 2H); 1,49 (m, 2H); 1,37 (s, 9H).

- 45 3.ii. éster *terc-butílico* de ácido {(3R,6S)-6-[(1R)-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-1-hidroxi-etil]-tetrahydro-piran-3-il}-carbámico:

Este compuesto (2,9 g, 7,4 mmol) se obtiene como un sólido blanco, a partir del intermediario 3.i (4,2 g, 11,2 mmol) y empleando el procedimiento del Ejemplo 2, etapas 2.i (65% de rendimiento), 2.ii (rendimiento cuantitativo) y 2.iii (rendimiento cuantitativo). El compuesto es recuperado como una mezcla 3–2 de los diastereómeros.

EM (ESI, m/z): 391,0 [M + H⁺].

- 50 3.iii. (1R)-1-[(2S,5R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahydro-piran-2-il]-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etanol:

Este compuesto (1,75 g, 3,95 mmol) se obtiene como una espuma incolora, a partir del intermediario 3.ii (2,9 g, 7,4 mmol) y empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapas 1.iv (88% de rendimiento) y 1.v (62% de rendimiento). El compuesto es recuperado como una mezcla 3–2 de los diastereómeros.

- 55 EM (ESI, m/z): 443,0 [M + H⁺].

3.iv. éster *terc-butílico* de ácido [3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-[6-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-1-hidroxi-etil]-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:

A una solución del intermediario 3.iii (1,75 g, 3,95 mmol) en DCM (20 ml) se agregan TEA (1,05 ml, 7,9 mmol) y di-*terc*-butil-dicarbonato (1,1 g, 4,8 mmol). La reacción se lleva a cabo por durante toda la noche. La mezcla de

reacción se concentra a sequedad y el residuo se somete a cromatografía (DCM–MeOH 19–1) para proveer el compuesto del título como una espuma incolora (1,4 g, 65% de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 543,1 [M + H⁺].

5 **3.v. éster *terc-butílico* de ácido [(E)–3–(2,5–difluoro–fenil)–alil]–{(3R,6S)–6–[2–(6–fluoro–quinolin–4–il)–acetil]–tetrahydro–piran–3–il}–carbámico:**

10 A una solución enfriada a hielo del intermediario 3.iv (1,4 g, 2,58 mmol) en DCM (10 ml) se agregan DIPEA (1,4 ml, 3 eq.) y una solución de Pyr.SO₃ (1,08 g, 1,2 eq.) en DMSO (3,5 ml). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 1 h antes de calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo por 2 h. La mezcla de reacción se diluye con NaHCO₃ saturado (100 ml) y DCM (100 ml). Las dos fases se decantan y la fase orgánica se seca empleando Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se somete a cromatografía (Hept–EA 3–2) para obtener el la quetona del título como una espuma amarillenta (0,65 g, 46% de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 541,3 [M + H⁺].

15 **3.vi. {(3R,6S)–6–[(1RS)–1–amino–2–(6–fluoro–quinolin–4–il)–etil]–tetrahydro–piran–3–il}–[(E)–3–(2,5–difluoro–fenil)–alil]–amina:**

20 A una solución del intermediario 3.v (0,65 g, 1,2 mmol) en MeOH (7 ml) se agregan acetato de amonio (2,31 g, 25 eq.) y cianoborohidruro de sodio (0,1 g, 1,25 eq.). La reacción se lleva a cabo por 16 h. La reacción se concentra a sequedad y el residuo se dispone en DCM–MeOH (9–1, 100 ml) y NaHCO₃ acuoso (100 ml). Las dos fases se decantan y la fase acuosa se extrae una vez con la misma mezcla. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se disuelve en TFA (5 ml). La solución se agita 15 min a temperatura ambiente y se concentra a sequedad. El residuo se reparte empleando NaOH acuoso 2 M (20 ml) y DCM–MeOH (9–1, 200 ml). La fase acuosa se extrae una vez con la misma mezcla y las fases orgánicas combinadas se concentran a sequedad. El residuo se somete a cromatografía empleando SiO₂ (DCM–MeOH 9–1 que contiene acuoso 1% NH₄OH) para obtener la amina del título como un aceite incoloro (0,3 g, 56% de rendimiento). El compuesto se obtiene como una mezcla 1–1 de los epimeros.

25 EM (ESI, m/z): 442,3 [M + H⁺].

Ejemplo 4: 6–{(3R,6S)–6–[(1RS)–1–amino–2–(6–metoxi–quinolin–4–il)–etil]–tetrahydro–piran–3–ilamino}–metil–4H–pirido[3,2–b][1,4]tiazin–3–ona:

30 **4.i. éster *terc-butílico* de ácido {(1RS)–1–[(2S,5R)–5–amino–tetrahydro–piran–2–il]–2–(6–metoxi–quinolin–4–il)–etil}–carbámico:**

35 El compuesto del título (0,268 g, 0,66 mmol) se prepara como un sólido blanco, a partir de éster *terc-butílico* de ácido {(3R,6S)–6–[(E)–2–(6–metoxi–quinolin–4–il)–vinil]–tetrahydro–piran–3–il}–carbámico (preparado tal como se describe en WO 2006/032466, 3,55 g, 9,2 mmol) y empleando secuencialmente los procedimientos del ejemplo 2, etapas 2.i (dihidroxilación asimétrica, rendimiento cuantitativo), 2.ii (formación carbonato, 93% de rendimiento), 2.iii (hidrogenolisis, 54% de rendimiento) y 2.iv (Desprotección Boc y formación Cbz, 71% de rendimiento), Ejemplo 1, etapa 1.i (oxidación, 57% de rendimiento), 1.ii (aminación reductora, 63% de rendimiento) y Ejemplo 2, etapas 2.vii (Formación Boc, 55% de rendimiento) y 2.viii (hidrogenolisis, 97% de rendimiento). Después de cada etapa, el material crudo es purificado empleando CC empleando un eluyente apropiado, si necesario. El compuesto se obtiene como una mezcla 3–2 de los epimeros.

40 RMN de ¹H (d6–DMSO) δ: 8,58 (m, 1H); 7,88 (m, 1H); 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 0,4H); 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 0,6H); 7,38–7,35 (m, 1H); 7,27 (d, J = 4,2 Hz, 0,4H); 7,23 (d, J = 4,2 Hz, 0,6H); 6,86 (d, J = 9,3 Hz, 0,6H); 6,75 (d, J = 9,3 Hz, 0,4H); 3,91 (s, 3 x 0,4H); 3,90 (s, 3 x 0,6H); 3,86 (m, 0,6H); 3,79 (m, 0,4H); 3,63–3,45 (m, 1,4H); 3,26 (m, 0,6H); 3,16 (m, 1H); 3,01–2,82 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 1,87 (m, 1H); 1,70 (m, 2H); 1,55–1,13 (m, 3H); 1,23 (s, 9 x 0,4H); 1,18 (s, 9 x 0,6H).

45 **4.ii. éster *terc-butílico* de ácido {(1RS)–2–(6–metoxi–quinolin–4–il)–1–[(2S,5R)–5–[(3–oxo–3,4–dihidro–2H–pirido[3,2–b][1,4]tiazin–6–ilmetil)–amino]–tetrahydro–piran–2–il)–etil}–carbámico:**

50 A una solución del intermediario 4.i (0,133 g, 0,33 mmol) en 1,2–DCE (6 ml) y MeOH (2 ml) se agregan 3–oxo–3,4–dihidro–2H–pirido[3,2–b][1,4]tiazin–6–carbaldehído (0,071 g, 0,37 mmol) y tamiz molecular de 3A (1,33 g). La mezcla se calienta a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se enfría hasta 0 °C, y se agrega NaBH₄ (98%, 0,106 g, 2,75 mmol) en una porción. La reacción se agita 40 min a 0 °C. Después de dilución con DCM–MeOH (9–1, 20 ml), la mezcla se filtra y los sólidos se lavan con DCM–MeOH (9–1, 50 ml) y DCM (30 ml). El filtrado se lava con NaHCO₃ saturado (30 ml). La fase orgánica se seca empleando Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se somete a cromatografía (DCM–MeOH 19–1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5%) para proveer el compuesto del título como un sólido incoloro (0,176 g, 91% de rendimiento). El compuesto se obtiene como una mezcla 3–2 de los epimeros.

55 EM (ESI, m/z): 580,2 [M + H⁺].

4.iii. 6–{(3R,6S)–6–[(1RS)–1–amino–2–(6–metoxi–quinolin–4–il)–etil]–tetrahydro–piran–3–ilamino}–metil–4H–pirido[3,2–b][1,4]tiazin–3–ona:

60 A partir del intermediario 5.ii (0,170 g, 0,29 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido blancuzco (0,103 g, 73% de rendimiento) empleando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.x. Después de trituración en éter, el compuesto se obtiene como una mezcla 3–2 de los epimeros.

EM (ESI, m/z): 480,3 [M + H⁺].

Ejemplo 5: {(3R,6S)–6–[(1RS)–1–amino–2–(6–metoxi–quinolin–4–il)–etil]–tetrahydro–piran–3–il}–[3–(E)–(2,5–difluoro–fenil)–alil]–amina:

A partir del intermediario 4.i (0,133 g, 0,33 mmol) y (*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,061 g, 1 eq.), y empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii, se obtiene el compuesto del título como una goma negra (0,070 g, 0,15 mmol). Después de una etapa de aminación reductora, el crudo es purificado empleando CC empleando DCM-MeOH 19-1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5% como un eluyente. El compuesto se obtiene como una mezcla 3-2 de los epímeros.

RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,59 (m, 1H); 7,88 (app, d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,45-7,09 (m, 6H); 5,59 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 6,47 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,88 (s, 3 x 0,4H); 3,86 (s, 3 x 0,6H); 3,47-3,28 (m, 3H); 3,07-2,77 (m, 4H); 2,66 (m, 0,4H); 2,51 (solapado m, 0,6H); 2,04 (m, 1H); 1,85 (m, 0,6H); 1,65-1,11 (m, 5,4H).

EM (ESI, m/z): 454,5 [M + H⁺].

Ejemplo 6: 6-((3*R*,6*S*)-6-((1*RS*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona:

6.i. éster *terc-butílico* de ácido [1-(2*S*,5*R*)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:

Se obtiene el compuesto del título como una espuma blanca (0,491 g, 1,22 mmol), a partir de éster *terc-butílico* de ácido ((3*R*,6*S*)-6-((2-(*E*)-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil)-tetrahidro-piran-3-il)carbámico (preparado tal como se describe en WO 2006/032466, 9,45 g, 22,3 mmol) y empleando secuencialmente los procedimientos del ejemplo 2, etapas 2.i (dihidroxilación asimétrica, 67% de rendimiento), 2.ii (formación carbonato, 92% de rendimiento), 2.iii (hidrogenolisis, 47% de rendimiento) y 2.iv (desprotección Boc y formación Cbz, 71% de rendimiento), Ejemplo 1, etapas 1.i (oxidación, 60% de rendimiento) y 1.ii (aminación reductora, 61% de rendimiento) y Ejemplo 2, etapas 2.vii (formación Boc, 80% de rendimiento) y 2.viii (hidrogenolisis, 86% de rendimiento). Después de cada etapa, el material crudo es purificado empleando CC empleando un eluyente apropiado, si necesario. El compuesto se obtiene como una mezcla 3-2 de los epímeros. El compuesto se obtiene como una mezcla 3:2 de los epímeros. Una muestra analítica se separa en una columna ChiralPak AD (4,6 x 250 mm, 5 μM) eluyendo con Hex:EtOH:diisopropilamina 90:10:0,1 a un caudal de 0,8 ml/min. Los tiempos de retención respectivos son 22,0 y 37,3 min.

EM (ESI, m/z): 403,3 [M + H⁺].

6.ii. 6-((3*R*,6*S*)-6-((1*RS*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 6.i (0,1 g, 0,248 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido castaño claro (0,080 g, 0,166 mmol) empleando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4, etapa 4.ii y etapa 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es purificado mediante CC (DCM-MeOH 93-7 que contiene NH₄OH acuoso al 0,7%). El compuesto se obtiene como una mezcla equimolar de los epímeros.

RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,65 (dos solapados d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H); 7,52 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H); 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H); 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H); 3,99 (s, 3H); 3,96 (solapado m, 1H); 3,71 (s a, 2H); 3,53-3,48 (m, 2,5H); 3,38 (m, 0,5H); 3,27 (m, 1H); 3,19 (m, 1H); 3,08 (m, 0,5H); 2,98-2,91 (m, 2H); 2,83 (dd, J = 8,7, 12,9 Hz, 0,5H); 2,43 (m, 0,5H); 2,02 (m, 1H); 1,81 (m, 0,5H); 1,68 (m, 0,5H); 1,45 (m, 1H); 1,23-1,13 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 481,4 [M + H⁺].

Ejemplo 7: 6-((3*R*,6*S*)-6-((1*RS*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermediario 6.i (0,1 g, 0,248 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,048 g, 1,1 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido castaño claro (0,057 g, 0,122 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es purificado mediante CC (DCM-MeOH 93-7 que contiene NH₄OH acuoso al 0,7%). El compuesto se obtiene como una mezcla equimolar de los epímeros.

RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,64 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 4,2 Hz, 0,5H); 7,50 (d, J = 4,2 Hz, 0,5H); 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,52 (s, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,96 (solapado m, 1H); 3,68 (s a, 2H); 3,47 (m, 0,5H); 3,36 (m, 0,5H); 3,09-3,03 (m, 2H); 2,95-2,85 (m, 2H); 2,98-2,91 (m, 1,5H); 2,83-2,76 (m, 1H); 2,2-1,6 (s a, 3H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 0,5H); 1,67 (m, 0,5H); 1,45 (m, 1H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 465,3 [M + H⁺].

Ejemplo 8: 6-((3*R*,6*S*)-6-((1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 2.viii (0,402 g, 1 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,213 g, 1,1 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido castaño claro (0,360 g, 0,75 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es purificado mediante CC (DCM-MeOH 93-7 que contiene NH₄OH acuoso al 0,7%).

RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,65 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H); 3,99 (s, 3H); 3,96 (solapado m, 1H); 3,71 (s a, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,36 (dd, J = 3,6, 12 Hz, 1H); 3,05 (m, 2H); 2,98-2,91 (m, 2H); 2,83 (dd, J = 8,7, 12,9 Hz, 0,5H); 2,43 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,45 (m, 1H); 1,23-1,13 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 481,3 [M + H⁺].

Ejemplo 9: éster metílico de ácido 8-[(2RS)-2-amino-2-{5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidropiran-2-il}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:

9.i. 8-benciloxi-5-bromo-2-metoxi-quinolina:

5 A una solución enfriada a hielo de 8-benciloxi-2-metoxi-quinolina (preparada tal como se describe en WO 2004/002992, 71,09 g, 268 mmol) en DCM (1,6 L) se agrega NBS (53,0 g, 1,11 eq.). La mezcla se agita durante 5 h permitiendo que la temperatura alcance gradualmente la temperatura ambiente. La solución se lava con NaHCO₃ saturado (6 x 500 ml), solución salina (4 x 500 ml), se seca empleando Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se seca empleando alto vacío para proveer el bromuro del título como un sólido café claro (89,37 g, 97% de rendimiento).

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,57–7,53 (m, 2H); 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,42–7,29 (m, 3H); 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 5,34 (s, 2H); 4,13 (s, 3H).

9.ii. 8-benciloxi-2-metoxi-5-(E)-stiril-quinolina:

15 A una solución del intermediario 9.i. (59,76 g, 173,6 mmol), ácido *trans*-2-fenilvinil borónico (25,69 g, 1 eq.) en dioxano (320 ml) y agua (80 ml) se agregan K₂CO₃ (31,2 g, 225,7 mmol) y Pd[P(Ph)₃]₄ (5 g, 2,5 mol%). La mezcla resultante se calienta a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregan EA (800 ml), agua (500 ml) y NaHSO₄ al 10% (300 ml). Las dos fases se decantan y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se tritura en éter, se filtra y se seca empleando alto vacío para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (62 g, 97% de rendimiento).

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 7,60–7,53 (m, 5H); 7,43–7,27 (m, 6H); 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,39 (s, 2H); 4,14 (s, 3H).

9.iii. 8-benciloxi-2-metoxi-quinolin-5-carbaldehído:

25 A una solución del intermediario 9.ii (24,1 g, 65,6 mmol) en DCM (300 ml) y agua (50 ml) se agregan NMO (15,84 g, 2 eq.) y dihidrato potásico de osmato (0,725 g, 3 mol%). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de tratamiento con NaHSO₃ 10% (2 x 250 ml) y 10% NaHSO₄ (250 ml), la fase orgánica se seca empleando MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad para proveer el diol del título como una espuma café (25,7 g). Esta última es dispuesta en acetona (400 ml), entibiada con un baño de agua a temperatura en la vecindad de 40 °C, y tratada con una solución de NaIO₄ (34,23 g, 160,0 mmol) en agua (50 ml). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 min. Se agrega agua (700 ml) y los volátiles se retiran *in vacuo*. La fase acuosa se extrae con DCM (500 ml). La fase orgánica se seca empleando MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo resultante se vierte en agua, se filtra, se lava varias veces con agua y se seca empleando alto vacío para proveer el aldehído del título como un sólido obscuro (18,93 g, 64,5 mmol).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 10,1 (s, 1H); 9,48 (d, J = 9,08 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,60–7,55 (m, 2H); 7,44–7,31 (m, 3H); 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 9,08 Hz, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,12 (s, 3H).

9.iv. ácido 8-benciloxi-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:

35 A una solución del intermediario 9.iii (20 g, 68,2 mmol) en 2-metil-2-propanol (500 ml) y DCM (100 ml) se agregan 2-metil-2-butenol (200 ml) y una solución de clorito de sodio (77 g, 10 eq., 80% de pureza) y fosfato dihidrógeno de sodio (75,27 g, 8 eq.) en agua (300 ml). La reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua (200 ml) y EA (200 ml). Las dos fases se decantan y la fase acuosa se extrae una vez con EA (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad para proveer el ácido del título como un sólido blanco (16,0 g, 75% de rendimiento).

40 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 9,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 8,50 Hz, 1H); 7,60–7,56 (m, 2H); 7,44–7,30 (m, 3H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,14 (s, 3H).

Alternativa:

45 A una solución del intermediario 9.i (70 g, 203,3 mmol) en THF (500 ml) se agrega, gota a gota a -78 °C, *n*-BuLi (2,3 M en hexanos, 100 ml, 230 mmol). Después de agitación, 20 min a la misma temperatura, se agrega cloroformato de etilo (30 ml, 313,7 mmol) en solución en THF (70 ml) de una vez. Después de 15 min, se agrega NaHSO₄ acuoso al 10% (100 ml) y la mezcla se entibia rápidamente hasta temperatura ambiente. La fase acuosa se diluye con NaHCO₃ saturado y se extrae con EA (2 x 500 ml). La fase orgánica se seca empleando Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Esta última se dispone en THF (500 ml) y se agrega NaOH 2 M (200 ml). La solución se agita a 70 °C durante 2 días y el solvente se retira *in vacuo*. El pH de la fase acuosa se ajusta a 4 empleando HCl 2 M. El sólido se extrae con DCM-MeOH (9-1, 1 L). La fase orgánica se seca empleando Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad para proveer el ácido del título como un sólido blanco (43,68 g, 141,21 mmol).

50 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 9,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 8,50 Hz, 1H); 7,60–7,56 (m, 2H); 7,44–7,30 (m, 3H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,14 (s, 3H).

9.v. éster metílico de ácido 8-benciloxi-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:

55 A una solución del intermediario 9.iv (15,8 g, 51,1 mmol) en benceno (450 ml) y MeOH (80 ml) se agrega una solución de TMSCHN₂ (2 M en éter, 30 ml, 60 mmol) gota a gota. La reacción se agita 45 min a temperatura ambiente y se agrega AcOH (suficiente como para anular el exceso de reactivo). La mezcla de reacción se diluye con NaHCO₃ saturado (300 ml). La fase acuosa se separa y se extrae dos veces con EA (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina (200 ml), se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran

a sequedad para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (15,8 g, 95% de rendimiento).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ : 9,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,59–7,53 (m, 2H); 7,44–7,36 (m, 2H); 7,35–7,29 (m, 2H); 7,18 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 5,40 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,87 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 324,2 [M + H⁺].

5 *9.vi. éster metílico de ácido 8-hidroxi-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:*

A una solución del intermediario 9.v (15,8 g, 48,9 mmol) en EA (380 ml) se agrega Pd 10%/C (3,03 g). La reacción se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se retira mediante filtración y el filtrado es concentrado a sequedad. El catalizador se retira mediante filtración y el filtrado se evapora empleando presión reducida. Después de secado empleando HV, el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (10,84 g, 95% de rendimiento).

10 RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ : 9,96 (s a, 1H); 9,18 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,06 (s, 3H); 3,85 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 234,3 [M + H⁺].

9.vii. éster metílico de ácido 2-metoxi-8-trifluorometanesulfoniloxi-quinolin-5-carboxílico:

15 A una solución del intermediario 9.vi. (10,84 g, 46,5 mmol) en DMF (110 ml) se agregan TEA (7,76 ml, 55,8 mmol) y *N*-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (18,27 g, 51,1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 40 °C durante toda la noche. Después de enfriamiento, el solvente se retira *in vacuo* y el residuo se reparte empleando NaHCO₃ saturado (100 ml) y DCM (150 ml). La fase orgánica se seca empleando Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo es filtrado a través de SiO₂ (DCM) para obtener el triflato (contaminado con un sub-producto) como un sólido blancuzco (21,89 g).

20 EM (ESI, m/z): 366,1 [M + H⁺].

9.viii. éster metílico de ácido 2-metoxi-8-(E)-stiril-quinolin-5-carboxílico:

A partir del intermediario 9.vii (teóricamente 46,5 mmol) y empleando el procedimiento descrito en este texto en la etapa 9.ii, el (*E*)-alqueno del título (15,4 g) se obtiene como un sólido amarillento. El material crudo es purificado empleando CC usando Hept-*EA* 4-1 como un eluyente.

25 EM (ESI, m/z): 320,3 [M + H⁺].

9.ix. éster metílico de ácido 8-(1,2-dihidroxi-2-fenil-etil)-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:

A partir del intermediario 9.viii (15,4 g, 86% de pureza), el diol del título se obtiene como un sólido amarillento (10,3 g, 70% de rendimiento) empleando el protocolo del Ejemplo 2, etapa 2.i, con la excepción de que la reacción se lleva a cabo a 80 °C. El material crudo es purificado empleando CC (*EA*-*Hept* 2-1).

30 RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 9,30 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,20–7,18 (m, 3H); 7,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,04–7,01 (m, 2H); 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 5,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 5,02 (m, 1H); 4,74 (br s), 4,03 (s, 3H); 3,97 (s, 3H).

9.x. éster metílico de ácido 8-formil-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:

35 A una solución del intermediario 9.ix (10,3 g, 29,1 mmol) en acetona (170 ml), entibiado a 45 °C se agrega una solución de NaIO₄ (15 g, 2,5 eq.) en agua (60 ml). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 40 min. Los volátiles se retiran *in vacuo* y el residuo se dispone en agua (300 ml), se filtra y los sólidos se lavan con agua, se secan empleando alto vacío para proveer el aldehído del título (7,0 g, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo.

40 RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 11,41 (s, 1H); 9,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,14 (s, 3H); 4,04 (s, 3H).

9.xi. éster metílico de ácido (E)-8-[(2S,5R)-2-(5-terc-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-il)-vinil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:

A partir del intermediario 9.x (8,43 g, 34,3 mmol), el (*E*)-alqueno del título se obtiene como un sólido amarillento (14,26 g, 93% de rendimiento) empleando el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3.i. El material crudo es purificado empleando CC (*Hept*-*EA* 3-1).

45 EM (ESI, m/z): 443,0 [M + H⁺].

9.xii. 8-[(2RS)-2-[(2R,5S)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il]-2-terc-butoxicarbonilamino-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico éster metílico de ácido:

50 A partir del intermediario 9.xi (14,25 g, 32,2 mmol), el compuesto se obtiene como una espuma gris (0,48 g, 1,04 mmol), empleando de manera secuencial los procedimientos del ejemplo 2, etapas 2.i (dihidroxilación asimétrica, rendimiento cuantitativo), 2.ii (formación carbonato, 74% de rendimiento), 2.iii (hidrogenolisis, 38% de rendimiento) y 2.iv (desprotección Boc y formación Cbz, 63% de rendimiento), Ejemplo 1, etapas 1.i (oxidación, 68% de rendimiento) y 1.ii (aminación reductora, 59% de rendimiento) y Ejemplo 2, etapas 2.vii (formación Boc, 89% de rendimiento) y 2.viii (hidrogenolisis, rendimiento cuantitativo). Después de cada etapa, el material crudo es purificado empleando CC empleando un eluyente apropiado, si necesario. El compuesto se obtiene como una mezcla 1-1 de los epímeros.

55 EM (ESI, m/z): 460,2 [M + H⁺].

9.xiii. éster metílico de ácido 8-[(2RS)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[(2R,5S)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il]-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:

5 A partir del intermediario 9.xii (0,480 g, 1,04 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,193 g, 1,1 eq), se obtiene el compuesto del título como una espuma blanca (0,391 g, 61% de rendimiento) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.v. El compuesto es purificado mediante CC (DCM-MeOH 19-1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5%).

EM (ESI, m/z): 612,2 [M + H⁺].

9.xiv. éster metílico de ácido 8-[(2RS)-2-amino-2-[(5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:

10 A partir del intermediario 9.xiii (0,040 g, 0,066 mmol), el compuesto del título (0,022 g, 64% de rendimiento) se obtiene como un sólido blancuzco empleando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.x. El compuesto es purificado mediante CC (DCM-MeOH 19-1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5%).

EM (ESI, m/z): 512,4 [M + H⁺].

15 **Ejemplo 10: 8-[(S)-2-amino-2-[(2S,5R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol:**

10.i. éster metílico de ácido 8-[(2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[(2S,5R)-5-(terc-butoxicarbonil-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico y éster metílico de ácido 8-[(2R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[(2S,5R)-5-(terc-butoxicarbonil-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:

20 A una solución del intermediario 10.xiii (0,340 g, 0,55 mmol) en DCM (3,5 ml) se agregan TEA (0,155 ml, 1,11 mmol) y Boc₂O (0,135 g, 0,61 mmol). La reacción se lleva a cabo durante toda la noche. Se agrega NaHCO₃ saturado (10 ml) y las fases se separan. La fase acuosa se extrae una vez con DCM-MeOH (9-1, 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina (20 ml), se secan empleando MgSO₄, se filtran y se evaporan empleando presión reducida. El residuo se somete a cromatografía (Hept-EA 4-1) para proveer un primer isómero (0,093 g, 23% de rendimiento) como un sólido blancuzco y luego un segundo isómero (0,092 g, 23% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

Isómero que eluye en primer lugar (de aquí en adelante llamado 10.i.a):

R_f = 0,42 (EA-Hept 1-2); EM (ESI, m/z): 712,4 [M + H⁺].

Isómero que eluye en segundo lugar (de aquí en adelante llamado 10.i.b):

30 R_f = 0,35 (EA-Hept 1-2); EM (ESI, m/z): 712,4 [M + H⁺].

10.ii. éster terc-butílico de ácido {6-[1-terc-butoxicarbonilamino-2-(5-hidroximetil-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-carbámico:

35 A una solución enfriada a hielo del intermediario 10.i.a (0,090 g, 0,12 mmol) en éter (1,5 ml) se agrega DIBAH (1M en hexanos, 0,42 ml, 0,42 mmol). Después de 45 min a esta temperatura se permite que la reacción alcance la temperatura ambiente y la reacción se lleva a cabo por 20 minutos adicionales. Se agrega agua (0,1 ml). La reacción se agita 40 min. La mezcla se diluye entonces con éter (15 ml) y los sólidos se retiran mediante filtración. El filtrado es concentrado a sequedad. El residuo se purifica empleando CC (EA-Hept 1-1) para proveer el alcohol del título como una espuma incolora (0,06 g).

EM (ESI, m/z): 684,2 [M + H⁺].

40 10.iii. 8-[(S)-2-amino-2-[(2S,5R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol:

A partir del intermediario 10.ii (0,056 g, 0,08 mmol), se obtiene el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,012 g, 30% de rendimiento) empleando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.x. El compuesto se triturar en éter.

45 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,38 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,49-7,41 (m, 2H); 7,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 7,0 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,59 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 6,48 (td, J = 4,8, 16,2 Hz, 1H); 5,24 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,40-3,33 (m, 4H); 3,29 (s, 2H); 2,91 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,81 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,72-1,40 (m, 5H); 1,15 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 484,3 [M + H⁺].

50 **Ejemplo 11: [8-[(R)-2-amino-2-[(2S,5R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil]-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol:**

A partir del intermediario 10.i.b (0,089 g, 0,126 mmol), se obtiene el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,043 g) empleando el procedimiento del Ejemplo 10, etapas 10.ii y 10.iii. El compuesto es purificado mediante CC (EA-Hept 1-1) después de la etapa de reducción.

EM (ESI, m/z): 484,3 [M + H⁺].

55 **Ejemplo 12: 6-[(3R,6S)-6-[(1RS)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino]-metil-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:**

12.i. éster terc-butílico de ácido {(3R,6S)-6-[(E/Z)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il}-

carbámico:

A partir del compuesto de la Preparación B (8,25 g, 19,5 mmol) y del compuesto de la Preparación D (4,3 g, 1 eq.), el alqueno del título se obtiene como una espuma incolora (6,2 g, 79% de rendimiento) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 4.i. El compuesto se obtiene como una mezcla casi equimolar de los isómeros *E* y *Z*.

5 EM (ESI, m/z): 403,2 [M + H⁺].

12.ii. éster *terc-butílico* de ácido {(3*R*,6*S*)-6-[(1*RS*,2*RS*)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-1,2-dihidroxi-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

10 A una solución del intermediario 12.i (6,2 g, 15,4 mmol) en DCM (120 ml) y agua (15 ml) se agregan NMO (4,5 g), y dihidrato potásico de osmato (0,17 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se agrega dihidrato potásico de osmato (0,1 g) y la reacción se agita aún más durante 3 días a temperatura ambiente. Las dos fases se decantan y la fase acuosa se extrae con DCM (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se somete a cromatografía (Hept-EA 2-1 hasta EA con gradiente) para obtener el diol del título (3,9 g, 58% de rendimiento) como una espuma café. El compuesto es recuperado como una mezcla compleja de isómeros.

15 EM (ESI, m/z): 437,3 [M + H⁺].

12.iii. éster *terc-butílico* de ácido {(3*R*,6*S*)-6-[(4*RS*,5*RS*)-5-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-2-oxo-[1,3]dioxolan-4-il]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

20 El compuesto del título se obtiene como una espuma incolora (4,0 g, 97% de rendimiento) a partir del intermediario 12.ii. (3,9 g, 8,93 mmol) y empleando el procedimiento del Ejemplo 2, etapa 2.ii. El material crudo es purificado empleando CC (Hept-EA 1-1 luego 1-2). El compuesto se obtiene como una mezcla compleja de isómeros.

EM (ESI, m/z): 463,3 [M + H⁺].

12.iv. éster *bencílico* de ácido {6-[2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-acetil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

25 A partir del intermediario 12.iii. (4,0 g, 8,6 mmol), la cetona del título se obtiene como una espuma incolora (0,502 g, 1,1 mmol) empleando de manera secuencial los procedimientos del ejemplo 2, etapas 2.iii (hidrogenólisis, 44% de rendimiento) y 2.iv (desprotección Boc y formación Cbz, 41% de rendimiento) y Ejemplo 1, etapa 1.i (oxidación, 75% de rendimiento). Después de cada etapa, el material crudo es purificado empleando CC empleando un eluyente apropiado, si necesario.

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,63 (s, 1 H); 8,00 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 7,39-7,29 (m, 6H); 6,98 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,55 (m, 1H); 4,34 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,89 (solapado m, 1H); 3,78 (s a, 1H); 3,17 (t, J = 10,5 Hz, 1 H); 2,20 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,42 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 453,1 [M + H⁺].

12.v. éster *terc-butílico* de ácido {(1*RS*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il]-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil}-carbámico:

35 A partir del intermediario 12.iv (0,502 g, 1,1 mmol), la amina del título se obtiene como una espuma amarillenta (0,37 g, 0,88 mmol) empleando de manera secuencial los procedimientos del ejemplo 1, etapa 1.ii (aminación reductora, 88% de rendimiento) y Ejemplo 2, etapas 2.vii (formación Boc, 89% de rendimiento) y 2.viii (hidrogenólisis, 98% de rendimiento). Después de cada etapa, el material crudo es purificado empleando CC usando un eluyente apropiado, si necesario. El compuesto es recuperado como una mezcla 4-3 de los epímeros.

EM (ESI, m/z): 420,3 [M + H⁺].

40 12.vi. 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 12.v (0,150 g, 0,36 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,08 g, 0,16 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 8. El compuesto se obtiene como una mezcla 4-3 de los epímeros.

45 EM (ESI, m/z): 498,4 [M + H⁺].

Ejemplo 13: 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona:

50 A partir del intermediario 12.v (0,22 g, 0,52 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,09 g, 0,18 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 7. El compuesto se obtiene como una mezcla 4-3 de los epímeros.

EM (ESI, m/z): 482,1 [M + H⁺].

Ejemplo 14: 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona:

55 14.i. éster *terc-butílico* de ácido {(1*RS*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il]-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil}-carbámico:

A partir del compuesto de la Preparación B (6,0 g, 14,1 mmol) y de 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (preparado tal como se describe en WO 2006/032466, 2,92 g, 1 eq.), se obtiene el compuesto del título como una

espuma (0,22 g, 0,52 mmol) empleando de manera secuencial los procedimientos del ejemplo 12, etapa 12.i a etapa 12.v. El compuesto se obtiene como una mezcla equimolar de los epímeros.

EM (ESI, m/z): 499,4 [M + H⁺].

5 **14.ii. 6-((3R,6S)-6-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:**

A partir del intermediario 14.i (0,1 g, 0,36 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido castaño claro (0,065 g, 0,13 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 8. El compuesto se obtiene como una mezcla 1-1 de los epímeros.

EM (ESI, m/z): 499,4 [M + H⁺].

10 **Ejemplo 15: 6-((3R,6S)-6-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

A partir del intermediario 14.i (0,12 g, 0,285 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,073 g, 0,15 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 7. El compuesto se obtiene como una mezcla 1-1 de los epímeros.

15 EM (ESI, m/z): 483,5 [M + H⁺].

Ejemplo 16: ((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-(4-etil-bencil)-amina:

20 A partir del intermediario 2.viii (0,1 g, 0,248 mmol) y 4-etilbenzaldehído (0,0366 g, 1,1 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,072 g, 0,17 mmol) empleando de manera secuencial los procedimientos del ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es purificado mediante CC (DCM-MeOH 19-1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5%).

25 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 7,22-7,19 (m, 3H); 7,12-7,09 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,95 (m, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,35 (dd, J = 3,5, 12,0 Hz, 1H); 3,07-3,02 (m, 2H); 2,94-2,85 (m, 2H); 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H); 2,47 (solapado m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,68-1,63 (m, 4H); 1,45 (m, 1H); 1,17 (solapado m, 1H); 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

EM (ESI, m/z): 421,5 [M + H⁺].

Ejemplo 17: ((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

30 **17.i. éster terc-butílico de ácido ((1S)-1-[(2S,5R)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-carbámico:**

35 El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,310 g, 0,77 mmol), a partir de éster terc-butílico de ácido ((3R,6S)-6-[(E)-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico (preparado tal como se describe en WO 2006/032466; 8,5 g, 22,1 mmol) y empleando secuencialmente los procedimientos del ejemplo 2, etapas 2.i (dihidroxilación asimétrica, 78% de rendimiento), 2.ii (formación carbonato, 84% de rendimiento), 2.iii (hidrogenolisis, 42% de rendimiento), 2.iv (desprotección Boc y formación Cbz, 46% de rendimiento), 2.v y 2.vi (introducción de aza y reducción, 33% de rendimiento para las dos etapas), 2.vii (formación Boc, 87% de rendimiento) y 2.viii (hidrogenolisis, 97% de rendimiento). Después de cada etapa, el material crudo es purificado empleando CC empleando un eluyente apropiado, si necesario.

40 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,36 (dd, J = 3,0, 9,3 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,02 (s, 3H); 4,00-3,86 (m, 2H); 3,36 (dd, J = 4,2, 12,9 Hz, 1H); 3,21 (dd, J = 10,5, 12,9 Hz, 1H); 3,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 2,91 (t, J = 10,2 Hz, 1H); 2,78 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,41-1,21 (m, 3H); 1,07 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 402,4 [M + H⁺].

45 **17.ii. ((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

A partir del intermediario 17.i (0,31 g, 0,772 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,150 g, 1,1 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,098 g, 0,21 mmol) empleando de manera secuencial los procedimientos del ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es purificado mediante CC (DCM-MeOH 19-1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5%).

50 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,58 (s, 1H); 8,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,36 (dd, J = 3,0, 9,1 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,62 (m, 1H); 3,26 (solapado m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,96-2,87 (m, 2H); 2,78 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,82 (s a, 1H); 1,66-1,41 (m, 4H); 1,12 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 463,3 [M + H⁺].

55 **Ejemplo 18: 6-((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

A partir del intermediario 2.viii (0,2 g, 0,497 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,098 g, 1,1 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,12 g, 0,26 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es

purificado mediante CC (DCM–MeOH 93–7 que contiene NH₄OH acuoso al 0,7%).

5 RMN de ¹H (d6–DMSO) δ: 8,64 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,96 (solapado m, 1H); 3,68 (dd, sistema AB, J = 14,7 Hz, 2H); 3,35 (dd, J = 4,5, 11,1 Hz, 1H); 3,08–3,03 (m, 2H); 2,96–2,85 (m, 2H); 2,44 (solapado m, 1H); 2,11–1,51 (s a, 3H); 2,02 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,45 (m, 1H); 1,20 (m, 1H).

Ejemplo 19: 6–((3R,6S)–6–[(1S)–1-amino–2–(6-metoxi–[1,5]naftiridin–4-il)–etil]–tetrahydro–piran–3-il)–(3-fluoro–4-metil–bencil)–amina:

10 A partir del intermediario 2.viii (0,1 g, 0,248 mmol) y 3-fluoro–4-metil–benzaldehído (0,033 ml, 1,1 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,07 g, 0,16 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es purificado mediante CC (DCM–MeOH 19–1 que contiene NH₄OH acuoso al 0,5%).

15 ¹H RMN (d6–DMSO) δ: 8,67 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,04–6,95 (m, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,77 (dd, sistema AB, J = 13,5 Hz, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,14 (m, 1H); 3,07 (t, J = 10,8 Hz, 1); 3,01 (dd, J = 9,0, 12,6 Hz, 1H); 2,68 (m, 1H); 2,24 (s, 1H); 2,14 (m, 1H); 1,82–1,53 (m, 5H) 1,32 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 425,3 [M + H⁺].

Ejemplo 20: ((3R,6S)–6–[(1S)–1-amino–2–(6-metoxi–[1,5]naftiridin–4-il)–etil]–tetrahydro–piran–3-ilamino)–metil)–4H–benzo[1,4]oxazin–3–ona:

20 A partir del intermediario 2.viii (0,1 g, 0,248 mmol) y 3-oxo–3,4-dihidro–2H–benzo[1,4]oxazin–6–carbaldehído (0,049 g, 1,1 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido blancuzco (0,05 g, 0,10 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es purificado mediante CC (DCM–MeOH 93–7 que contiene NH₄OH acuoso al 0,7%).

25 RMN de ¹H (d6–DMSO) δ: 10,50 (s a, 1H); 8,65 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,87–6,84 (m, 3H); 4,50 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,96 (solapado m, 1H); 3,61 (dd, sistema AB, J = 14,1 Hz, 2H); 3,35 (m, 1H); 3,05–3,01 (m, 2H); 2,94–2,84 (m, 2H); 2,44 (solapado m, 1H); 1,84–1,14 (s a, 3H); 1,99 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,17 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 464,5 [M + H⁺].

Ejemplo 21: 6–((3S,6R)–6–[(1RS)–1-amino–2–(6-metoxi–[1,5]naftiridin–4-il)–etil]–tetrahydro–piran–3-ilamino)–metil)–4H–pirido[3,2-b][1,4]tiazin–3–ona:

30 **21.i. éster terc-butílico de ácido [(1RS)–1–((2R,5S)–5-amino–tetrahydro–piran–2-il)–2–(6-metoxi–[1,5]naftiridin–4-il)–etil]–carbámico:**

35 Se obtiene el compuesto del título como una espuma blanca (0,07 g, 0,17 mmol), a partir de éster terc-butílico de ácido ((3S,6R)–6–[(1S)–1-hidroxi–2–(6-metoxi–[1,5]naftiridin–4-il)–etil]–tetrahydro–piran–3-il)–carbámico (preparado tal como se describe en WO 2006/032466, 0,87 g, 2,15 mmol) y empleando secuencialmente los procedimientos del ejemplo 2, etapas 2.iv (desprotección Boc y formación Cbz, 72% de rendimiento), Ejemplo 1, etapas 1.i (oxidación, 36% de rendimiento) y 1.ii (aminación reductora, 48% de rendimiento) y Ejemplo 2, etapas 2.vii (formación Boc, 80% de rendimiento) y 2.viii (hidrogenolisis, 78% de rendimiento). Después de cada etapa, el material crudo es purificado empleando CC empleando un eluyente apropiado, si necesario. El compuesto se obtiene como una mezcla equimolar de los epímeros.

40 EM (ESI, m/z): 403,3 [M + H⁺].

21.ii. 6–((3S,6R)–6–[(1RS)–1-amino–2–(6-metoxi–[1,5]naftiridin–4-il)–etil]–tetrahydro–piran–3-ilamino)–metil)–4H–pirido[3,2-b][1,4]tiazin–3–ona:

45 A partir del intermediario 6.i (0,07 g, 0,174 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido castaño claro (0,060 g, 0,12 mmol) empleando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4, etapa 4.ii y etapa 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto protegido intermediario NHBoc es purificado empleando CC (DCM–MeOH 93–7 que contiene NH₄OH acuoso al 0,7%) y una muestra analítica se caracteriza empleando las condiciones informadas en el Ejemplo 6, etapa 6.i; el tiempo de retención de ambos epímeros es respectivamente de 19,7 y 29,5 min. Se obtiene el compuesto del título como una mezcla equimolar de los epímeros.

EM (ESI, m/z): 481,4 [M + H⁺].

Ejemplo 22: 6–((3R,6S)–6–[(1RS)–1-amino–2–(7-fluoro–2-metoxi–quinolin–8-il)–etil]–tetrahydro–piran–3-ilamino)–metil)–4H–pirido[3,2-b][1,4]oxazin–3–ona:

22.i. (7-fluoro–2-metoxi–quinolin–8-il)–metanol:

55 Una suspensión de 8-bromometil–7-fluoro–2-metoxi–quinolina (25 g, 92,56 mmol) en acetona (360 ml) y agua (460 ml) se trata con NaHCO₃ (12,74 g, 151,64 mmol, 1,6 eq.). La mezcla se calienta a reflujo durante toda la noche. Después de enfriamiento, los volátiles se retiran *in vacuo* y el residuo se reparte empleando EA (300 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrae una vez con EA (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan empleando Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica empleando CC (Hept–EA 3:1) para obtener el alcohol del título como un sólido amarillento (14,04 g).

60 RMN de ¹H (d6–DMSO) δ: 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,88 (dd, J = 6,4, 9,1 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,01 (dd, J = 2,1, 5,9 Hz, 2H); 4,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,02 (s, 3H).

22.ii. 7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-carbaldehído:

A una solución de cloruro de oxalilo (17,2 ml, 203,28 mmol) en DCM (360 ml), enfriada hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agrega gota a gota una solución de DMSO (17,3 ml) en DCM (150 ml) durante 45 min. La mezcla se agita 15 min antes de que una solución del intermediario 22.i (14,04 g, 67,76 mmol) en DCM (400 ml) se agregue gota a gota durante 2 h. La mezcla es agitada aún más durante 1 h a esta temperatura. Una solución de TEA (70,83 ml, 508,2 mmol, 7,5 eq) en DCM (150 ml) se agrega gota a gota durante 1 h. La mezcla se agita 30 min antes de entibiarla gradualmente hasta temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de solución saturada de NaHCO_3 (500 ml). Las dos fases se separan y la fase orgánica se seca empleando Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se disuelve en EA y se purifica empleando CC (EA) para proveer el aldehído como un sólido amarillento (13,9 g, cuantitativo).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ : 11,12 (dd, $J = 0,6, 1,5$ Hz, 1H); 8,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 8,25 (dd, $J = 5,9, 9,1$ Hz, 1H); 7,42 (ddd, $J = 0,6, 9,1, 10,8$ Hz, 1H); 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,03 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 206,1 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

22.iii. éster terc-butílico de ácido $\{3R,6S\}$ -6-[(*E*)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

Una solución de LiHMDS (1 M/ THF, 62,8 ml, 1,7 eq.) se agrega gota a gota durante 40 min y a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de la preparación B (15,64 g, 36,94 mmol) en 1,2-DME (201 ml). La mezcla se agita 20 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el intermediario 22.ii (7,58 g, 36,94 mmol) se agrega en una porción. Después de 1 h a la misma temperatura, la solución se entibia lentamente hasta temperatura ambiente. En este punto, se agregan agua (220 ml) y EA (100 ml). Las dos fases se decantan y la fase acuosa se extrae dos veces (2×100 ml) con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 ml), se secan empleando Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se tritura en una mezcla Et₂O-Hept (1:4) para proveer el (*E*)-alqueno del título (12,33 g, 83% de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 403,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

22.iv. éster terc-butílico de ácido [(1*RS*)-1-((2*S*,5*R*)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-carbámico:

A partir del intermediario 22.iii (12,32 g, 30,6 mmol), se obtiene la amina del título (1,73 g, 4,12 mmol) como una espuma blanca empleando de manera secuencial los procedimientos informados en el Ejemplo 2, etapas 2.i (dihidroxilación asimétrica empleando AD-mix \square , 47% de rendimiento), 2.ii (formación carbonato, 99% de rendimiento), 2.iii (hidrogenólisis, 45% de rendimiento) y 2.iv (desprotección Boc y formación Cbz, 96% de rendimiento), Ejemplo 1, etapa 1.ii (aminación reductora, 75% de rendimiento) y Ejemplo 2, etapas 2.vii (formación Boc, 96% de rendimiento) y 2.viii (hidrogenólisis, 95% de rendimiento). Después de cada etapa, el material crudo es purificado empleando CC empleando un eluyente apropiado, si necesario. El compuesto es recuperado como una mezcla 3:2 de los epimeros.

EM (ESI, m/z): 420,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

22.v. 6-((3*R*,6*S*)-6-[(1*RS*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermediario 22.iv (0,15 g, 0,358 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,063 g, 1,0 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido blancuzco (0,137 g, 0,26 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es purificado mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contiene NH_4OH acuoso al 0,7%).

EM (ESI, m/z): 482,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Ejemplo 23: 6-((3*R*,6*S*)-6-[(1*RS*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 22.iv (0,15 g, 0,358 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,070 g, 1,0 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido blancuzco (0,140 g, 0,26 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapas 4.ii y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto se purifica mediante cromatografía empleando SiO_2 (DCM-MeOH 93:7 que contiene NH_4OH acuoso al 0,7%).

EM (ESI, m/z): 498,3 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Ejemplo 24: 6-((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona:24.i. éster terc-butílico de ácido [(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-carbámico:

A partir del intermediario 22.iv (0,38 g; 0,906 mmol), se separan ambos diastéromeros mediante HPLC quiral semi-preparativa en una columna ChiralPak AD-H eluyendo con Hex:EtOH:diisopropilamina 90:10:0,1, obteniéndose 0,125 g y 0,185 g de cada diastéromero. Las muestras analíticas se eluyen en una columna ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm, 5 \square M) a una tasa de flujo de 0,8 ml/min empleando el eluyente mencionado anteriormente. Los tiempos de retención respectivos son 11,2 y 13,1 min. El enantiómero del título se identifica como el segundo compuesto en eluir (diastéromero 2).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO) para el rotámero principal (diastéromero 2) δ : 8,22 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,78 (dd, $J = 6,3, 8,7$ Hz, 1H); 7,27 (app. t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,07 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,35 (solapado m, 1H); 3,10-3,25 (m, 2H); 2,82 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H); 2,49 (solapado m, 1H); 1,86 (m,

1H); 1,54 (m, 1H); 1,18–1,43 (m, 3H); 1,14 (s, 9H); 1,12 (solapado m, 1H).

EM (ESI, m/z): 420,2 [M + H⁺].

24.ii. 6-((3R,6S)-6-((1S)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

5 A partir del intermediario 24.i (0,180 g, 0,44 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,079 g, 1,0 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido blancuzco (0,137 g, 0,26 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapas 4.ii. y 4.iii. Después de la etapa de aminación reductora, el compuesto es purificado mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contiene NH₄OH acuoso al 0,7%).

10 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ : 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,79 (dd, J = 6,0, 9,0 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,28 (app, t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,01 (solapado m, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,69 (sistema AB, J = 13,8 Hz, □ = 0,046 ppm, 2H); 3,28 (solapado m, 1H); 3,00–3,10 (m, 3H); 2,94 (t, J = 10,2 Hz, 1H); 2,49 (solapado m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 1,51 (m, 1H); 1,19 (m, 1H). No NHs aparente.

EM (ESI, m/z): 482,3 [M + H⁺].

15 **Ejemplo 25: 6-((3R,6S)-6-((1RS)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

25.i. éster terc-butílico de ácido [(1RS)-1-((2S,5R)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:

20 A partir de preparación B (8,13 g, 19,2 mmol) y 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído, la amina del título (3,94 g, 19,2 mmol) se obtiene como una espuma blanca empleando de manera secuencial los procedimientos informados en Ejemplo 22, etapa 22.i. (acoplamiento de Julia, 56% de rendimiento), Ejemplo 2, etapas 2.i (dihidroxilación asimétrica empleando AD-mix α, 91% de rendimiento), 2.ii (formación carbonato, 99% de rendimiento), 2.iii (hidrogenolisis, 44% de rendimiento) y 2.iv (desprotección Boc y formación Cbz, 94% de rendimiento), Ejemplo 1, etapa 1.ii (aminación reductora, 84% de rendimiento) y Ejemplo 2, etapas 2.vii (formación Boc, 96% de rendimiento) y 2.viii (hidrogenolisis, 65% de rendimiento). Después de cada etapa, el material crudo es purificado mediante cromatografía empleando SiO₂ empleando un eluyente apropiado, si necesario. El compuesto es recuperado como una mezcla 3:2 de los epímeros. Este material es idéntico al intermediario 14.i.

EM (ESI, m/z): 421,4 [M + H⁺].

25.ii. 6-((3R,6S)-6-((1RS)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

30 A partir del intermediario 25.i (0,204 g, 0,486 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,094 g, 1,1 eq.), el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,117 g, 0,243 mmol) empleando el procedimiento del Ejemplo 7. El compuesto se obtiene como una mezcla 1-1 de los epímeros.

EM (ESI, m/z): 482,3 [M + H⁺].

35 **Ejemplo 26: 6-((3R,6S)-6-((1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

26.i. éster terc-butílico de ácido (2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-{5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-carbámico:

40 Una solución del intermediario 25.i (1,54 g, 3,67 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,674 g, 1,03 eq.) en 1,2-DCE (70 ml) y MeOH (23 ml) se calienta a 50 °C durante toda la noche. Después de enfriamiento a 0 °C, se agrega NaBH₄ (1,2 g). La reacción se lleva a cabo por 45 min a la misma temperatura. La mezcla de reacción se filtra y los sólidos se lavan con DCM-MeOH (9:1, 400 ml). El filtrado se lava con NaHCO₃ saturado (150 ml). La fase orgánica se seca empleando Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica empleando CC (DCM-MeOH 93:7 que contiene NH₄OH acuoso al 0,7%) para proveer 1,59 g de una mezcla 3:2 de epímeros. El enantiómero del título (0,640 g) se obtiene enantioméricamente puro después de separación mediante HPLC semi-preparativa en una columna Chiralcel OD a temperatura ambiente eluyendo con Hex:EtOH:diisopropilamina 80:20:0,1. Las muestras analíticas se eluyen en una columna ChiralPack OD (4,6 x 250 mm, 5 μM) a una tasa de flujo de 0,8 ml/min empleando el eluyente mencionado anteriormente. Los tiempos de retención respectivos de los epímeros son 11,0 y 15,5 min. El enantiómero del título es el primer compuesto en eluir.

EM (ESI, m/z): 583,6 [M + H⁺].

50 26.ii. 6-((3R,6S)-6-((1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermediario 26.i (0,640 g, 1,09 mmol), el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (0,465 g, 88% de rendimiento) empleando el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 4.iii.

55 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ : 8,74 (s, 1H); 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,99 (solapado m, 1H); 3,69 (sistema AB, J = 13,8 Hz, □ = 0,046 ppm, 2H); 3,29 (solapado m, 1H); 3,04–3,13 (m, 3H); 2,94 (t, J = 10,2 Hz, 1H); 2,49 (solapado m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,22 (m, 1H). No NHs aparente.

EM (ESI, m/z): 483,5 [M + H⁺].

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Ensayos In vitro

Procedimientos experimentales:

- 5 Estos ensayos han sido llevados a cabo siguiendo la descripción presentada en “*Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 4th ed.; Approved standard: NCCLS Document M7–A4; National Committee for Clinical Laboratory Standards: Villanova, PA, USA, 1997*”. La concentraciones inhibitorias mínimas (MICs; mg/l) se determinan en el medio ajustado en cationes de Mueller–Hinton (BBL) mediante un método de microdilución siguiendo las pautas de la NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility*). El pH del medio de ensayo es 7.2–7.3.

Resultados:

- 10 Todos los compuestos de Ejemplo son probados contra diversas bacterias Grampositivas y Gramnegativas.

- 15 Cuando se analizan en la cepa *S. aureus* A798, los compuestos de los Ejemplos presentan MICs en el rango de menos que 0,016 mg/l a 4 mg/l, con un valor medio de aproximadamente 0,21 mg/l. Cuando se los prueba en la cepa *P. aeruginosa* A1124, los compuestos de los Ejemplos presentan MICs en el rango de menos que 0,063 mg/l a 16 mg/l, con un valor medio de aproximadamente 1,24 mg/l. Cuando se los prueba en la cepa *A. baumannii* T6474, los compuestos de los Ejemplos presentan MICs en el rango de menos que 0,016 mg/l a 16 mg/l, con un valor medio de aproximadamente 1,46 mg/l.

Los valores antibacterianos típicos de los resultados de los ensayos se presentan en la tabla a continuación (CMI en mg/l).

Nº de ejemplo	<i>S. aureus</i> A798	<i>P. aeruginosa</i> A1124	<i>A. baumannii</i> T6474
3	0,25	0,5	0,5
15	≤ 0,031	0,125	≤ 0,031
19	≤ 0,031	2	0,5

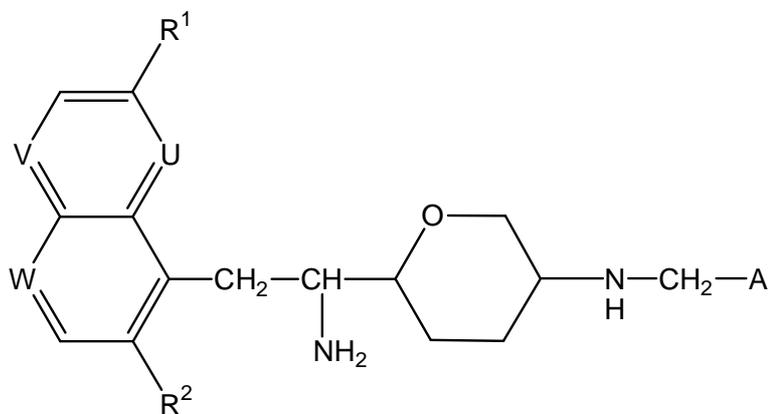
20

Resultados típicos adicionales se presentan en la tabla a continuación (CMI en mg/l).

Compuesto probado	<i>P. aeruginosa</i> A1124
Compuesto del Ejemplo 4 de esta solicitud de patente	8
Compuesto del Ejemplo 188 del documento WO 2006/032466	> 16
Compuesto del Ejemplo 8 de esta solicitud de patente	2
Compuesto del Ejemplo 197 del documento WO 2006/032466	16

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



(I)

5 en la que

R¹ representa halógeno o alcoxilo o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, que contiene de uno a seis átomos de carbono;

U y W cada uno representa N, V representa CH y R² representa H o F, o

U y V cada uno representa CH, W representa N y R² representa H o F, o

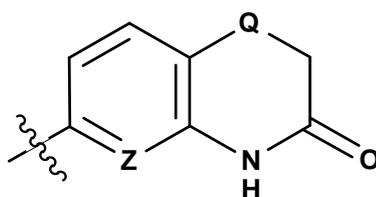
10 U representa N, V representa CH, W representa CH o CR^a y R² representa H, o también, cuando W representa CH, puede representar F;

R^a representa CH₂OH o alcóxicarbonilo en el que el grupo alcoxilo es un grupo alcoxilo saturado de cadena recta o ramificada, que contiene de uno a cuatro átomos de carbono;

15 A representa el grupo CH=CH-B, un sistema heterocíclico binuclear D, un grupo fenilo que está mono-sustituido en la posición 4 por un grupo alquilo(C₁-C₄), o un grupo fenilo que está di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada uno de los dos sustituyentes es seleccionado de manera independiente desde el conjunto que consiste en alquilo(C₁-C₄) y halógeno;

B representa un grupo fenilo mono- o di-sustituido en donde cada sustituyente es un átomo halógeno;

D representa el grupo



20

en la que

Z representa CH o N, y

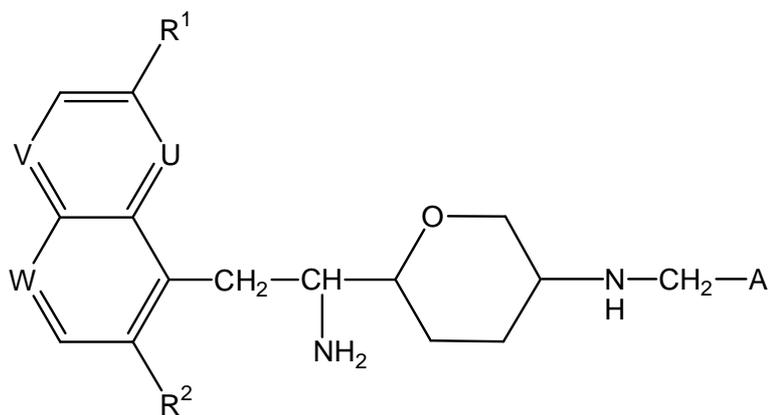
Q representa O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

25 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que si U representa N y V representa CH, entonces W representa CR^a y R² representa H;

o una farmacéuticamente aceptable de tal compuesto

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I_{CE}.



I_{CE}

en la que

R¹ representa halógeno o alcoxi(C₁-C₄);

5 U y W cada uno representa N, V representa CH y R² representa H o F, o

U y V cada uno representa CH, W representa N y R² representa H o F, o

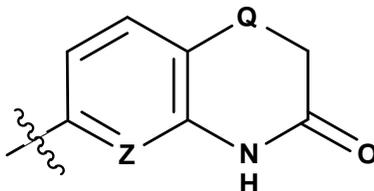
U representa N, V representa CH, W representa CH o CR^a y R² representa H, o también, cuando W representa CH, puede representar F;

R^a representa CH₂OH o [(alcoxiC₁-C₄)]carbonilo

10 A representa el grupo CH=CH-B, un sistema heterocíclico binuclear D, un grupo fenilo que está mono-sustituido en la posición 4 por un grupo alquilo(C₁-C₄), o un grupo fenilo que está di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en donde cada uno de los dos sustituyentes es seleccionado de manera independiente del conjunto que consiste en alquilo(C₁-C₄) y halógeno;

B representa un grupo fenilo di-sustituido en la que cada sustituyente es un átomo halógeno;

15 D representa el grupo



en la que

Z representa CH o N, y

Q representa O o S;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en el que si U representa N y V representa CH entonces W representa CR^a y R² representa H

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ es alcoxi(C₁-C₄);

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa el grupo CH=CH-B;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa un sistema heterocíclico binuclear D; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

30 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en el que A se selecciona del grupo que consiste en 3-oxo-4H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo y 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa un grupo fenilo que está mono-sustituido en la posición 4 por un grupo alquilo(C₁-C₄), o un grupo fenilo que está di-sustituido en las posiciones 3 y 4, en el que cada uno de los dos sustituyentes se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₄) y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

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

- {(3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- 10 – {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- {(3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- 15 – {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 20 – {(3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- 25 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 30 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- éster metílico de ácido 8-[(2*R*)-2-amino-2-{5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil-amino]-tetrahidro-piran-2-il}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- 35 – éster metílico de ácido 8-[(2*S*)-2-amino-2-{5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil-amino]-tetrahidro-piran-2-il}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- 8-((*S*)-2-amino-2-((2*S*,5*R*)-5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il)-metanol;
- [8-((*R*)-2-amino-2-((2*S*,5*R*)-5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il)-metanol;
- 40 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 45 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 50 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il-amino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

- {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-(4-etil-bencil)-amina;

5 - {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-(3-fluoro-4-metil-bencil)-amina;

10 - {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 6-(((3*S*,6*R*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

15 - 6-(((3*S*,6*R*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

20 - 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

25 - 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; y

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que se selecciona de los siguientes compuestos:

30 - {(3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

- {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

35 - {(3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

- {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

40 - 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

- {(3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

45 - {(3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

50 - 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;

- éster metílico de ácido 8-[(2*R*)-2-amino-2-{5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- éster metílico de ácido 8-[(2*S*)-2-amino-2-{5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- 5 – 8-[(*S*)-2-amino-2-[(2*S*,5*R*)-5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il]-etil]-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- [8-[(*R*)-2-amino-2-[(2*S*,5*R*)-5-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il]-etil]-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- 10 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 15 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 20 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 25 – ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-(4-etil-bencil)-amina;
- ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 30 – 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-(3-fluoro-4-metil-bencil)-amina;
- ((3*R*,6*S*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 35 – 6-(((3*S*,6*R*)-6-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona; y
- 6-(((3*S*,6*R*)-6-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
- 40 12. Como medicamento, un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 45 14. Uso de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.
15. Un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.